

Aus der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

DISSERTATION

Einfluss des Anästhetikums Sevofluran und schmerzhafter Stimuli auf den H-Reflex

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae
(Dr.med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von
Matthias Lars Grünewald
aus Bad Saarow-Pieskow

Dekan: Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen

Gutachter: 1. PD Dr. B. Rehberg-Klug
2. Univ. Prof. Dr. B.W. Urban
3. Univ. Prof. Dr. B. Antkowiak

Datum der Promotion: 15.12.2003

Meinen Eltern und meiner Schwester

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
2	Material und Methoden	16
2.1	Patienten	16
2.2	Narkosegas Sevofluran	16
2.3	Technischer Aufbau zur Ableitung und Aufzeichnung der elektrophysiologischen Parameter	17
2.3.1	H-Reflex	17
2.3.2	EEG- und EMG-Parameter (BIS, SEF ₉₅ , frontales EMG)	19
2.3.3	Narkosegerät	20
2.4	Durchführung	20
2.4.1	Vorbereitung der Patientinnen	20
2.4.2	Durchführung der Messung	20
2.5	Statistische Auswertung der Daten	24
2.5.1	Ermittlung der Konzentrations-Wirkungs-Beziehung mittels eines pharmakokinetisch- pharmakodynamischen Modells	24
2.5.2	Einfluss der vertieften Narkose auf Blutdruck und CO ₂ -Partialdruck	25
2.5.3	Ermittlung der MAC für den Tetanus-Reiz	26
2.5.4	„Prediction Probability“ (P _K -Wert)	26
2.5.5	Vergleich prätetanischer mit posttetanischen Werten	27

3	Ergebnisse	28
3.1	Untersuchte Patientinnen.....	28
3.2	Wachwerte	30
3.3	Einfluss von Sevofluran auf die H-Reflex-Amplitude und die	
	EEG-Parameter SEF ₉₅ sowie BIS.....	30
3.3.1	Ermittlung der Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen,.....	
	pharmakokinetisch-pharmakodynamisches Modell.....	31
3.4	Einfluss der Narkose auf den mittleren Blutdruck und den CO ₂ -Partialdruck.....	35
3.5	Ermittlung des MAC _{Tetanus} -Wertes.....	36
3.6	Vorhersagefähigkeit einer Bewegung auf Schmerzreiz, „Prediction Probability“	37
3.7	Vergleich der prätetanischen zu den posttetanischen Werten	40
4	Diskussion	45
5	Zusammenfassung	60
6	Literaturverzeichnis	62
	Lebenslauf	70
	Danksagung	71
	Eidesstattliche Erklärung	72
	Teilpublikationen	73

Abkürzungsverzeichnis

AEP	akustisch evozierte Potentiale
ASA	Risikoeinstufung der American Society of Anesthesiologists
BIS	bispektraler Index
C _{eff}	Konzentration im Effektkompartiment
C _{et}	Konzentration in der Ausatemluft (endtidal)
E ₀	Ausgangseffekt
EC ₅₀	Konzentration bei halbmaximalem Effekt
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
endt.	endtidal
k _{e0}	Äquilibrationskonstante
MAC	minimale alveoläre Konzentration
NIBP	nichtinvasive Blutdruckmessung (noninvasive blood pressure)
p	p-Wert, Wahrscheinlichkeit fälschlich einen Unterschied anzunehmen
p _{ETCO₂}	endtidaler Kohlendioxid-Partialdruck
P _k	"Prediktion Probability"
r ²	Bestimmtheitsmaß der Regression
SD	Standardabweichung des Mittelwertes
SEF ₉₅	spektrale Eckfrequenz 95%
SEM	Standardfehler vom Mittelwert
t _{½ke0}	Halbwertszeit zum Erreichen des Effektes
Vol. %	Volumenprozent
ZNS	zentrales Nervensystem
λ	Steigungskonstante eines sigmoidalen E _{max} -Modells

1 Einleitung

„Der Schmerz, diese deutlichste Empfindung von der Unvollkommenheit unseres Körpers, hat sich beugen müssen vor der Macht des menschlichen Geistes, vor der Macht des Ätherdunstes...“ so soll Johann Friedrich Dieffenbach am 9. Februar 1847 seine erste in Narkose durchgeführte Operation kommentiert haben. Der berühmte Berliner Chirurg war einer der ersten Deutschen, welcher Äther für die Narkose einsetzte [1]. Dieffenbach erkannte offensichtlich sofort, welche weitreichenden Auswirkungen die Entdeckung des Äthers als Narkosemittel durch den Nordamerikaner W.G. Morton haben wird. Seit dieser Zeit werden Narkosen beim Menschen angewandt, um ihm den schmerzhaften Prozess bei einer Operation zu ersparen.

Bisher ist allerdings wenig über die Prozesse, die sich während der Narkose abspielen, bekannt. Seit langem sind Ärzte daran interessiert, „Narkosetiefe“ messen zu können. Obwohl die Forschung auf dem Gebiet der Anästhesie schnell voranschreitet, bekommen wir nur langsam einen Einblick in das Verständnis und die Messbarkeit der „Narkosetiefe“. Selbst die Definition der „Narkosetiefe“ ist noch nicht geklärt [2]. Dies erschwert die Bestimmung der „Narkosetiefe“ erheblich, da nicht klar ist, was gemessen werden soll [3]. Prys-Roberts beschreibt die Narkose als einen medikamentös induzierten Bewusstseinsverlust, bei welchem der Patient schmerzhaft stimuli weder wahrnimmt noch erinnert [4]. Kissin beschreibt die Anästhesie durch eine Fülle von pharmakologischen Effekten, wobei er Hypnose und die Blockade motorischer Antworten auf Schmerzreize als die beiden Hauptziele bezeichnet [5]. Narkosetiefenbestimmungen hätten verschiedene Vorteile. So könnte zum einen die gefürchtete intraoperative Wachheit ausgeschlossen werden, wobei gleichzeitig Überdosierungen wegfallen würden. Ferner hätte der Anästhesist eine direkte Rückkopplung über die Wirkung seiner benutzten Narkosemittelkonzentration und kann dem Operateur sichere Operationsbedingungen stellen.

Als Maß für die Potenz der volatilen Anästhetika wurde von Eger et al. die minimale alveoläre Konzentration (MAC) eingeführt [6]. Sie wird durch eine gezielte Bewegung auf einen Schmerzreiz bestimmt. Die MAC stellt die Narkosegaskonzentration dar, bei der 50 Prozent der Patienten auf einen schmerzhaften Stimulus keine gezielte

Abwehrreaktion mehr zeigen. Die Aussagen über motorische Reaktionen stellen somit einen wesentlichen Faktor zur Bestimmung der Wirkungsstärke von Narkosegasen dar. Beim nicht relaxierten Patienten spielen diese Reaktionen auch bei der Überwachung der „Narkosetiefe“ eine wichtige Rolle.

Neben den hämodynamischen und vegetativen Parametern werden jedoch vor allem Signale der Großhirnrinde wie das Elektroenzephalogramm (EEG) oder akustisch evozierte Potentiale (AEP) zur Beurteilung der „Narkosetiefe“ eingesetzt. Studien weisen darauf hin, dass EEG-Parameter, wie der bispektrale Index BIS, mit dem Grad der Sedierung korrelieren und die Bewusstseinsausschaltung vorhersagen können [7]. Eine Vorhersage über Bewegungen auf einen Schmerzreiz, wie den Hautschnitt, scheinen kortikale Parameter hingegen nicht treffen zu können [8,9,10,11].

Der Begriff „Narkosetiefe“ sollte heutzutage multidimensional aufgefasst werden, die Beurteilung der Unterdrückung von Bewusstsein und die Ausschaltung der Bewegung auf Schmerzreiz müssen unabhängig voneinander erfolgen. Anästhetika beeinflussen eine Vielzahl von Rezeptoren und Ionenkanälen; möglicherweise beruhen die klinischen Effekte auf unterschiedlichen molekularen und zellulären Wirkungen [12].

Die Forschungsergebnisse des letzten Jahrzehntes weisen darauf hin, dass die Unterdrückung von Bewegungen auf Schmerzreize nicht auf der Ebene des Großhirns, sondern auf spinaler Ebene hervorgerufen wird. Am Rattenmodell beobachteten Rampil et al., dass sich die MAC der Anästhetika durch Dezerebration oder Durchtrennung des oberen Rückenmarks nicht änderten [13,14]. Antognini et al. untersuchten ebenfalls die unterschiedlichen Wirkungen von Anästhetika auf Großhirnebene und Rückenmark. Bei der vom Körper getrennten Durchblutung des Großhirns am Ziegenmodell stellten sie fest, dass bei isolierter zerebraler Perfusion mit Anästhetikum die Konzentration des Narkosegases erhöht werden musste, um die Reaktion auf einen Schmerzreiz auszuschalten [15,16]. Folglich schlossen sie auf wesentliche Wirkungsmechanismen der Narkosegase im Rückenmark.

Somit müssen Parameter gefunden werden, mittels derer Aussagen über die Hemmung des Schmerzreflexes beziehungsweise den Aktivitätszustand des Rückenmarks während einer Narkose getroffen werden können. Bei einem Schmerzreflex werden über die Reizung freier Nervenendigungen Aktionspotentiale in den afferenten Axonen der Nozizeptoren ausgelöst, welche im Hinterhorn des Rückenmarks an Interneuronen enden. Die Interneurone beeinflussen exhibitorisch und inhibitorisch die motorischen

Vorderhornzellen, welche wiederum für die motorische Bewegung, beispielsweise die Fluchtbewegung, verantwortlich sind. Die Verschaltungen des Schmerzreflexes sind von komplexer Gestalt und daher schwierig interpretierbar. Wesentlich einfacher verschaltet sind die monosynaptisch verschalteten Eigenreflexe, bei denen die Erregung der Spindelsensoren durch Dehnung des Muskels eine Kontraktion im selbigen Muskel auslöst [17]. Ein ähnlich aufgebauter Reflex ist der Hoffmann-Reflex (H-Reflex). Dieser ermöglicht die kontinuierliche und konstante Aufzeichnung von monosynaptisch verschalteten Muskelantworten. Der Physiologe Paul Hoffmann beschrieb im Jahr 1918 den durch elektrische Reizung ausgelösten Reflex [18]. Durch die Reizung des N. tibialis im Bereich der Fossa poplitea entstehen zwei registrierbare Muskelantworten im M. soleus. Die M-Welle stellt die direkte Reizung der Axone der α -Motoneurone des N. tibialis dar. Sie wird im Elektromyogramm (EMG) als erste Welle, da direkte Antwort mit einer Latenz von 5-10 ms, registriert. Die zweite Welle, H-Reflex, lässt sich nach 30-35 ms aufzeichnen. Hoffmann erkannte bereits, dass hierbei die Ia-Afferenzen gereizt werden. Die Impulse werden dann im Rückenmark monosynaptisch auf die α -Motoneurone umgeschaltet und zum Muskel fortgeleitet. Mittels der von Hoffmann entwickelten Methode lassen sich Amplitude und Latenz der muskulären Reflexantwort reproduzierbar und nichtinvasiv messen. 1950 wurde durch Magladery und Mac Dougal die Bezeichnung H-Reflex zu Ehren Paul Hoffmanns eingeführt [19].

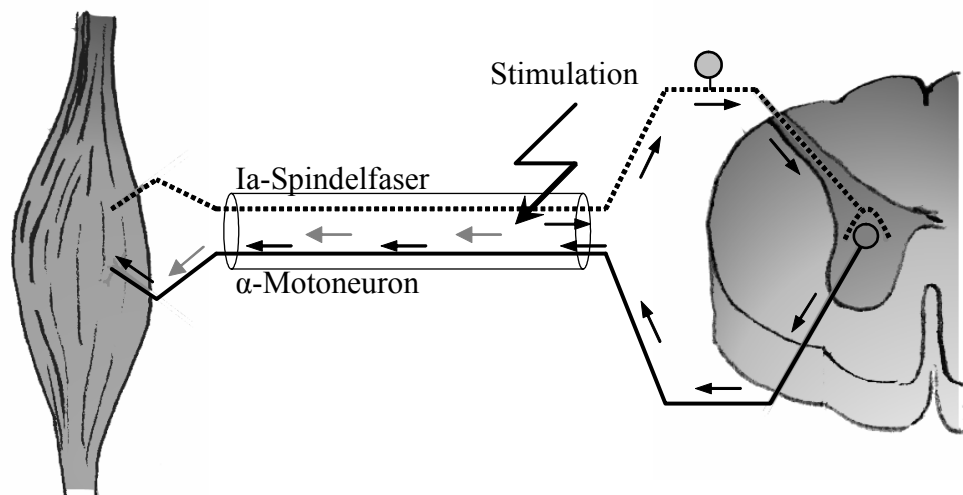


Abbildung 1: Schematische Darstellung des H-Reflexes. Durch Stimulation des peripheren Nerven werden auf der einen Seite die α -Motoneurone gereizt, welche den Impuls zum Muskel weiterleiten (graue Pfeile) und dort die M-Welle auslösen. Auf der anderen Seite werden gleichzeitig die sensorischen Ia-Spindelfasern erregt, welche die Aktionspotentiale zum Rückenmark weiterleiten (schwarze Pfeile), wo sie monosynaptisch auf die Vorderhornzellen umgeschaltet werden. Der Reflexbogen (schwarze Pfeile) ruft dann im Muskel den H-Reflex hervor.

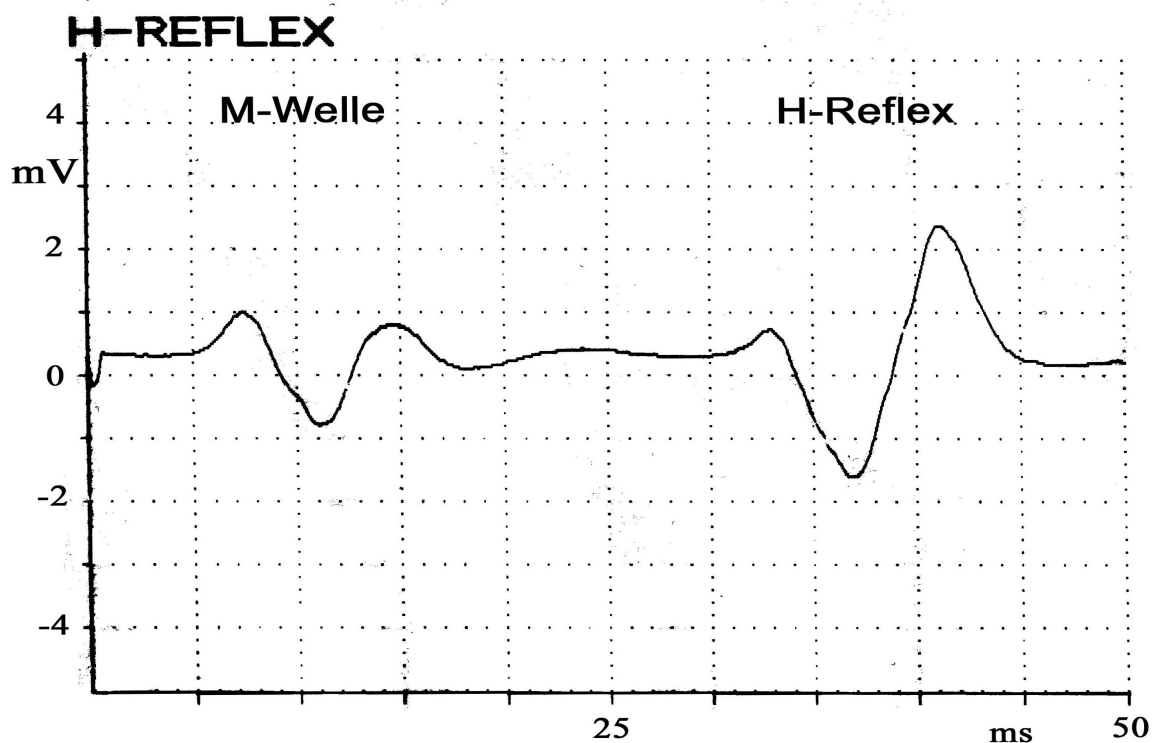


Abbildung 2: H-Reflex, aufgezeichnet über dem M. soleus nach elektrischer Stimulation des N. tibialis in der Fossa poplitea. Erkennbar sind zwei Muskelantworten. Die M-Welle resultiert aus der direkten Stimulation der α -Motoneurone. Der H-Reflex stellt die monosynaptisch verschaltete Muskelantwort dar.

Der H-Reflex wird vor allem in der neurologischen Diagnostik eingesetzt. Dort dient er als Hilfsmittel unter anderem zur Diagnostik von proximalen Nervenschädigungen, von Polyneuropathien, dem Guillain-Barré-Syndrom und S₁-Radikulopathien [20].

De Jong et al. benutzten bereits 1967 den H-Reflex, um die Bedeutung der synaptischen Unterdrückung von spinalen Reflexen für die muskelrelaxierende Wirkung von Allgemeinanästhetika aufzudecken [21]. Sie wiesen nach, dass die H-Reflex-Amplitude bei Halothan und Methoxyfluran mit dem Grad der Relaxation korreliert. Zwei Jahre später wurde der H-Reflex erstmals zur Messung der Potenz von Anästhetika vorgeschlagen [22]. Durch neuere Studien konnte gezeigt werden, dass die Unterdrückung der H-Reflex-Amplitude unter Isofluran-Narkosen mit der Unterdrückung motorischer Reaktionen auf Schmerzreize korreliert [23] .

Bisher ist wenig über die Beeinflussung spinaler Parameter durch Anästhetika bekannt. Auch wenn die Ableitung spinaler Antworten oder des EEGs im klinischen Alltag nicht zur Verfügung stehen, so können mit Hilfe der exakten Beschreibung der Pharmakodynamik der verwendeten Anästhetika in Bezug auf ihre bewusstseinsausschaltende beziehungsweise bewegungsunterdrückende Wirkung allgemeine Dosierungsrichtlinien für die entsprechenden Anästhetika erstellt werden. In dieser Studie werden die Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen von Sevofluran auf den H-Reflex sowie die EEG-Parameter ermittelt.

Um die Wirkung eines Narkosegases auf unterschiedliche klinische und elektrophysiologische Parameter zu untersuchen, sollte es nach Möglichkeit als einziges beeinflussendes Medikament eingesetzt werden. Eine ausschließliche Mononarkose mit Maskeneinleitung ist zurzeit nur mit Halothan oder Sevofluran möglich, da alle anderen Narkosegase, wie das oben verwendete Isofluran, die Atemwege zu sehr reizen. Sevofluran verfügt über ein geringeres Potential an Nebenwirkungen sowie eine günstigere Steuerbarkeit als das klinisch nur noch selten verwendete Halothan. Um die Beeinflussung des H-Reflexes durch Anästhetika zu untersuchen, wurde daher für die hier vorliegende Arbeit Sevofluran gewählt und folgende Hypothese aufgestellt:

Hypothese 1: Sevofluran unterdrückt die H-Reflex-Amplitude konzentrationsabhängig.

Zur Überwachung der „Narkosetiefe“ werden heutzutage eher elektrophysiologische Parameter der Großhirnrinde, wie das Elektroenzephalogramm (EEG) eingesetzt. Als EEG bezeichnet man die kontinuierlichen elektrischen Potentialschwankungen zwischen zwei Elektroden über der Kopfhaut. Ursächlich für die Entstehung des EEGs ist die Summation exzitatorischer und inhibitorischer postsynaptischer Potentiale der kortikalen Pyramidenzellen.

Einen Einfluss von Anästhetika auf das EEG beobachteten schon 1937 Gibbs et al. [24]. Seitdem wird versucht, das EEG für die Überwachung der „Narkosetiefe“ einzusetzen. Das EEG spielt bereits bei der Operationsüberwachung eine wichtige Rolle. Der Einsatz während gefäßchirurgischer Eingriffe ist anerkannt, um ZNS-Ischämien oder Hypoxämien zu erkennen [25]. Andere Studien deckten bereits quantitative Effekte von ZNS-beeinflussenden Medikamenten auf das EEG auf [26,27].

Ein großes Problem bei der Beurteilung des EEGs durch den Anästhesisten stellt die Komplexität der Daten dar. Daher wird versucht, das EEG so weiterzuverarbeiten, dass die Informationen durch wenige Parameter ausgedrückt werden und somit schnell eine Aussage über die vorliegende „Narkosetiefe“ getroffen werden kann. Eine vereinfachende Weiterverarbeitung des EEGs stellt die schnelle Fourier-Transformation dar. Sie dient der Umwandlung der Roh-EEG-Daten in das so genannte Energie- oder Powerspektrum des EEGs. Im Powerspektrum sind die Amplituden in Abhängigkeit von der Frequenz dargestellt.

Da diese Umwandlung sehr schnell abläuft, lassen sich Veränderungen der EEG-Leistungsanteile annähernd verzögerungsfrei auswerten. Hierdurch kommt es zur wesentlichen Datenreduktion, welche dann einfach interpretierbare Darstellungen der Kortex-Aktivität zulässt. Die spektrale Eckfrequenz (SEF) entspricht der Frequenz des Powerspektrums unterhalb derer ein bestimmter Anteil des Amplitudenintegrals liegt. Die SEF_{50} , so genannte Medianfrequenz, ist definiert als Frequenz, welche das Powerspektrum so unterteilt, dass 50 Prozent der Energie über und 50 Prozent unter dieser Schwellenfrequenz liegen. Bei der spektralen Eckfrequenz SEF_{95} liegen 95 Prozent der Gesamtenergie des EEGs unterhalb dieser Frequenz. Eine Veränderung der Frequenzverteilung im EEG lässt sich mittels der SEF_{50} oder SEF_{95} erfassen. Beide Eckfrequenzen korrelieren gut mit der Konzentration volatiler Anästhetika [28]. Die Spektrale Eckfrequenz ist ein wertvolles Instrument zur Quantifizierung von zentralen pharmakokinetischen Effekten verschiedener Anästhetika [29], und wurde zur Untersuchung der „Narkosetiefe“ bereits eingesetzt [28,30]. Probleme bei der

Beurteilung der SEF_{95} stellen der biphasische Verlauf bei der Vertiefung der Narkose [11,31] und das Auftreten von „burst-suppression“ Mustern bei tiefer Narkose dar [32,33].

Während die spektrale Eckfrequenz nur auf Analyse der Frequenz und Amplitude der einzelnen Wellen des EEGs beruht, fließen in die bispektrale Analyse weitaus mehr Komponenten ein. Die bispektrale Analyse umfasst zusätzlich die Phaseninformation der verschiedenen Wellenmuster. So stellt die Phasenverschiebung zwischen zwei einzelnen Sinusfrequenzen ein weiteres wichtiges Kriterium zur Analyse des EEGs dar. Die Bispektralanalyse umfasst die mathematische Analyse des Roh-EEGs auf abhängige und unabhängige Wellen (Bikohärenz), durch Berechnung der Kopplungen paarweiser Frequenzkombinationen untereinander [32].

Um die Ergebnisse der Bispektralanalyse zu vereinfachen und für die klinische Anwendung zugänglich zu machen, wurde der bispektrale Index, kurz BIS[®], eingeführt. Der BIS stellt einen von der Firma Aspect Medical Systems (Framingham, MA, USA) entwickelten Index dar, in dem neben der Bispektralanalyse auch Daten aus dem konventionellen Powerspektrum einfließen [34]. Letzten Endes stellt der BIS eine empirisch optimierte Kombination verschiedener Parameter dar, die am Menschen mit der klinischen Beurteilung von „Narkosetiefe“ und Anästhetikakonzentration korreliert. Für die beim BIS angewandte Beurteilung der „Narkosetiefe“ diene unter anderem auch das MAC-Konzept [35]. Der BIS wird als dimensionslose Zahl zwischen 0 und 100 angegeben. 100 bedeutet vollständiger Wachzustand und 0 entspricht einem Nulllinien-EEG. Der BIS soll in der Lage sein, die „Narkosetiefe“ messen zu können [7]. Er erhielt als erstes Verfahren zur Messung der „Narkosetiefe“ die Zulassung der amerikanischen Food and Drug Administration, FDA [34]. Untersuchungen zum BIS deuten daraufhin, dass er anderen EEG-Parametern gegenüber, wie der SEF_{95} , zur Beurteilung der „Narkosetiefe“ überlegen ist [36]. Der BIS sollte allerdings auch kritisch betrachtet werden. Die in den bispektralen Index einfließenden Komponenten sind zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit nicht vollständig offen gelegt worden. Aus diesem Grund stellt er bis heute einen stark vereinfachten Eindruck komplexer Parameter ohne standhafte physiologische Basis dar [37].

Eine weitere Methode zur Untersuchung der „Narkosetiefe“ stellt die Elektromyographie dar. Sie dient der Registrierung spontaner bioelektrischer Eigenaktivität der Muskulatur und ist Ausdruck der Frequenz von Muskelaktionspotentialen am zu untersuchenden Muskel. Für die Untersuchungen während der Narkose wurde vorwiegend das Elektromyogramm (EMG) der Muskulatur über der Stirn, dem M. frontalis, angewandt. So ist das frontale EMG in Verbindung mit dem Elektroenzephalogramm, dem „Elektroenzephalomyogramm“ (EEMG), bereits zur Überwachung der Unterdrückung von Bewegungen durch chirurgische Stimuli vorgeschlagen worden [38]. Anstiege in der Amplitude der spontanen EMG-Aktivität weisen auf eine erhöhte Wahrscheinlichkeit von Reaktionen, wie Bewegungen der Patienten hin [39]. Eine spätere Untersuchung des EMG zeigte hingegen, dass es unter Methohexital nicht möglich war, Bewegungen vorherzusagen [40].

Parameter, welche vorgeben „Narkosetiefe“ messen zu können, sollten eine nicht adäquate Anästhesie vorhersagen können. Verarbeitende Parameter des EEG wurden bereits vielfältig auf ihre Vorhersagefähigkeit einer Bewegung untersucht [10,11,41,42,43,44,45,46,47]. Die Ergebnisse fallen unterschiedlich aus. Spinale Parameter korrelieren mit der Ausschaltung der Bewegung auf Schmerzreize durch Anästhetika [23]. Bisher ist jedoch nicht systemisch vergleichend untersucht worden, wie gut spinale im Vergleich mit kortikalen Parametern eine Bewegung auf Schmerzreiz vorhersagen können.

Es soll daher in dieser Studie untersucht werden, inwieweit sich der H-Reflex im Vergleich zu EEG-Parametern für die Vorhersagefähigkeit der Unterdrückung gezielter Bewegungen auf Schmerzreize eignet. Da die Bewegungen auf Schmerzreiz wahrscheinlich auf spinaler Ebene unterdrückt werden und das EEG Signale der Großhirnebene verarbeitet, sollte der spinale Parameter über eine höhere Vorhersagefähigkeit als die kortikalen Parameter verfügen. Diese Überlegungen führten zur zweiten Hypothese:

Hypothese 2: Die H-Reflex-Amplitude eignet sich besser für die Vorhersage einer Bewegung auf einen Schmerzreiz als BIS, SEF₉₅ oder frontales EMG.

Thornton et al. beschrieben „Narkosetiefe“ als einen Zustand der Balance zwischen Unterdrückung und Aktivierung des ZNS. Die Unterdrückung wird durch das entsprechende Narkosemedikament bedingt, während die Aktivierung beispielsweise durch operative Stimulation hervorgerufen wird [48]. Ihrer Meinung nach sollte ein Parameter, welcher vorgibt Narkosetiefe zu messen, dieses Gleichgewicht abbilden. Ein solcher Parameter gibt die Änderungen der Narkosemittelkonzentration wieder indem er sich entsprechend ändert. Auf der anderen Seite müsste der Parameter in der Lage sein, auch auf die Aktivierung durch entsprechende chirurgische Stimulationen zu reagieren und sich daraufhin verändern. Eine Beeinflussung der Parameter durch einen schmerzhaften Reiz könnte ein Indiz dafür sein, dass sie die zu messende Narkosekomponente auch wirklich erfassen. Daher soll untersucht werden, ob die hier gemessenen Parameter sich durch den Reiz ändern. Diese Überlegungen führten zur Aufstellung der dritten Hypothese:

Hypothese 3: Im Konzentrationsbereich der Ausschaltung motorischer Reaktionen auf Schmerzreize wird die H-Reflex-Amplitude durch den Schmerzreiz verändert.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

Nach Einwilligung der Ethikkommission der Charité wurden im Rahmen dieser prospektiven Studie 28 Patientinnen der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe ausgewählt. Sie befanden sich wegen eines elektiven gynäkologischen Eingriffes in stationärer Behandlung. Im Rahmen einer Prämedikationsvisite wurden sie am Vortag über Ziel, Zweck, Ablauf und Risiken der Studie mündlich und schriftlich informiert. Alle Patientinnen gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Durchführung der Studie.

Die Studienteilnehmerinnen waren volljährige und einwilligungsfähige Patientinnen der ASA-Risikoklassen I und II, bei denen ein elektiver Eingriff unter Vollnarkose geplant war. Als Ausschlusskriterien wurden neurologische Erkrankungen, chronische Einnahme ZNS-wirksamer Medikamente, Drogen oder Alkohol, Schwangerschaft sowie alle Kontraindikationen für eine Maskeneinleitung der Narkose festgelegt.

2.2 Narkosegas Sevofluran

Als Narkosegas diente Sevofluran (Sevorane[®], Abott GmbH Wiesbaden, Deutschland).

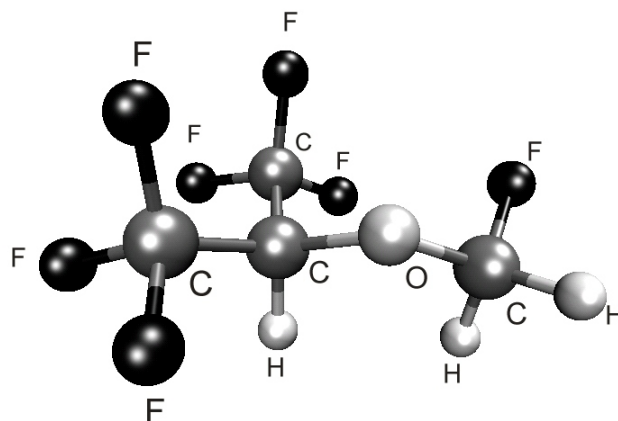


Abbildung 3: Schematische Darstellung von Sevofluran; man erkennt den mit sieben („sevo“) Fluor-Atomen (dunkel) halogenierten Methyl-Äther.

Sevofluran [Fluormethyl-2,2,2-trifluor-1-(trifluormethyl)äthyl-Äther] ist ein im Jahr 1995 in Deutschland zugelassenes Narkosegas. Chemisch ist Sevofluran ein mit sieben, „sevo“, Fluor-Atomen halogener Methyl-Äther. Durch seinen niedrigen Blut/Gas- und Gewebe/Blut- Verteilungskoeffizienten lässt sich mit Sevofluran die alveoläre Narkosegaskonzentration gut kontrollieren [49]. Bei Einleitung der Narkose erfolgt ein schneller Anstieg der Narkosegaskonzentration im Blut und ZNS/Rückenmark, also den Effektkompartimenten, welches für die Studie ein wichtiges Kriterium ist. Gleichzeitig sorgen die niedrigen Blut/Gas- und Gewebe/Blut- Verteilungskoeffizienten für ein zügiges Erwachen nach Beendigung der Narkosegaszufuhr [50].

Sevofluran ist eine stabile Reinsubstanz und somit frei von Stabilisatoren und Konservierungstoffen und lässt sich über herkömmliche Narkosegasverdampfer applizieren. Im Vergleich zu anderen volatilen Anästhetika, wie Enfluran, sind die hämodynamischen Veränderungen geringer ausgeprägt [51]. Aufgrund seines angenehmen Geruchs und seiner geringen Schleimhautirritation wird Sevofluran vor allem in der Kinderanästhesie eingesetzt.

2.3 Technischer Aufbau zur Ableitung und Aufzeichnung der elektrophysiologischen Parameter

2.3.1 H-Reflex

Zur Auslösung des H-Reflexes diente ein Neuropack „Four mini“ Gerät der Firma Nihon Kohden (Nihon Kohden Corporation, Tokio, Japan). Dieses Gerät verfügt über ein werkseitig installiertes Programm zur Auslösung und Aufzeichnung des H-Reflexes. Die eingehenden Signale wurden mit einem Tiefpassfilter (3 kHz) und einem Hochpassfilter (20 Hz) gefiltert. Die Stimulation erfolgte mit Rechteckimpulsen von 0,2 ms Dauer und einer Frequenz von 0,1 Hz. Gleichzeitig wurden die Daten des Neuropack bis 100 ms nach Stimulus reizgetriggert an ein Notebook gesandt, welches kontinuierlich alle zehn Sekunden die Messwerte mittels der DASYLab[®] Software (Firma Datalog, Mönchengladbach, Deutschland) registrierte.

Der H-Reflex wurde über dem M. soleus abgeleitet. An den Ableitungs- und Stimulationspunkten wurde die Haut mit einer Abrasiv-Paste (OmniPrep[®] Paste, Weaver & Company, Aurora CO, USA) entfettet und aufgeraut. Als

Oberflächenelektroden für die Stimulation und Ableitung dienten Ag/AgCl-Selbstklebeelektroden („blue sensor“ Medicotest S/A, Istock, Dänemark).

Für die Ableitung des Elektromyogramms wurde eine Messelektrode auf den Muskelbauch des M. soleus, distal des M. gastrocnemius aufgeklebt. Die zweite Messelektrode wurde auf der Achillessehne aufgeklebt, welches die Amplitudenantwort vergrößert [20]. Der Übergangswiderstand war stets kleiner als 5000 Ohm. Die Erdungselektrode wurde seitlich zwischen beide Messelektroden in Höhe der Peroneusmuskulatur angebracht.

Zum Aufsuchen der Stimulationspunkte wurde zuerst mittels einer bipolaren Handelektrode der N. tibialis in der Fossa poplitea aufgesucht. Bei konstanter Auslösung des H-Reflexes wurde der Stimulationsort markiert und zwei Oberflächenelektroden zur konstanten Stimulation im Abstand von drei Zentimetern aufgeklebt, wobei die Kathode proximal zur Anode angeklebt wurde, um den anodalen Block zu vermeiden. Zur besseren Fixierung bekamen die Patientinnen eine Knierolle mit einem Durchmesser von ca. 20 cm in die Kniekehle gelegt. Außerdem wurde der Fuß in leichter Dorsalflexionsstellung mittels einer Schiene fixiert, um eine konstante Fußposition zu gewährleisten. Die Patientin wurde aufgefordert, sich zu entspannen und das Bein nicht mehr zu bewegen. Im Anschluss wurde die Reizstärke solange verändert, bis der H-Reflex mit maximaler Amplitude konstant ausgelöst werden konnte. Der H-Reflex hat bei submaximaler Stimulation die größte Amplitude, da die orthodromen Impulse bei größer werdender Stimulationsstärke von den antidrom verlaufenden Impulsen abgeschwächt werden [35].

Eine sichtbare Änderung der M-Welle wurde als Veränderung der Versuchsbedingungen aufgefasst und die Daten von der Analyse ausgeschlossen.

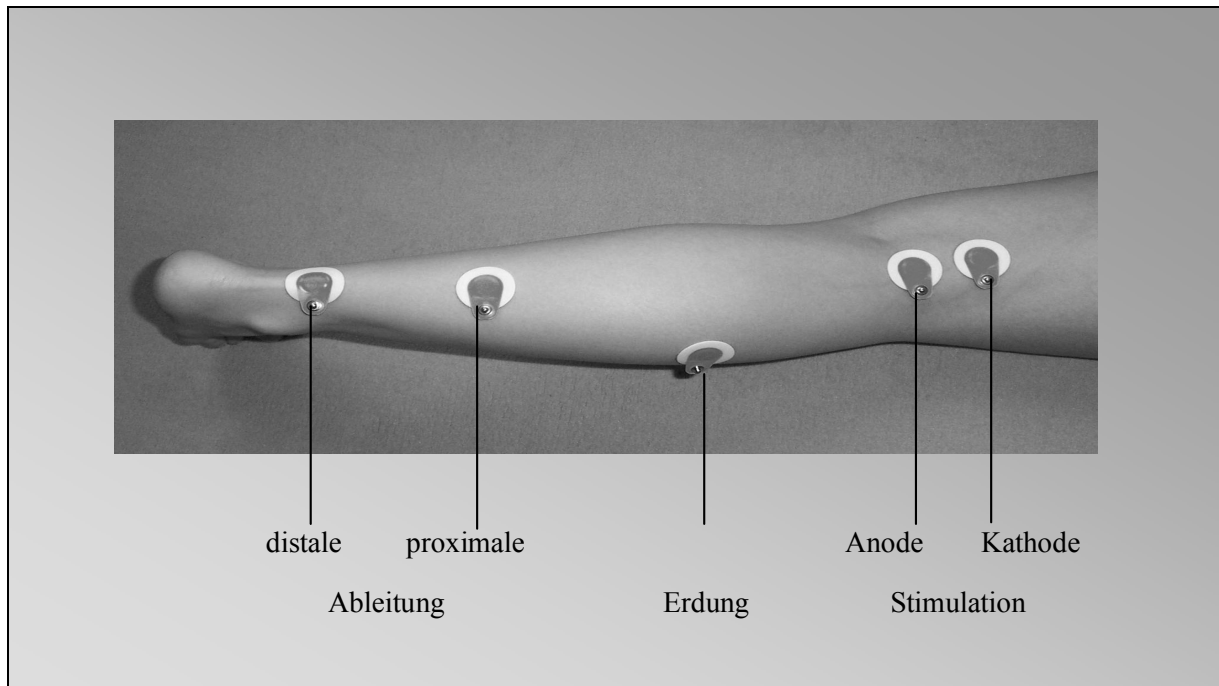


Abbildung 4: Schema zur Ableitung des H-Reflexes über dem M. soleus

2.3.2 EEG- und EMG-Parameter (BIS, SEF₉₅, frontales EMG)

Zur Auslösung und Ableitung der EEG-EMG-Parameter diente ein A-1000™ EEG Monitor der Firma Aspect Medical Systems, Inc. (Framingham MA, USA). Der BIS-Monitor verfügt über eine Software, welche die Roh-EEG-Daten direkt auswertet und über ein Display konstant den BIS (Version B31v02) und die SEF₉₅ (in Hz) anzeigt. Das frontale EMG wurde ebenfalls vom BIS-Monitor registriert. Der Frequenzbereich der integrierten EMG-Analyse betrug 70-300 Hz, die Amplitude wurde über eine Skala von 0-100 dB ausgegeben.

Die EEG-Ableitungen erfolgten frontopolar mittels Klebeelektroden auf der Stirn. Die Stirnhaut der Patientinnen wurde ebenfalls mittels Abrasiv-Paste entfettet und aufgeraut. Als Elektroden dienten Ag/AgCl-Selbstklebeelektroden („blue sensor“, Medicotest S/A, Istrykke, Denmark). Die Ableitung erfolgte mittels einer Oberflächenelektrode jeweils in der linken und rechten seitlichen Stirnregion (Fpz-A1, Fpz-A2), wie von der Herstellerfirma beschrieben sowie einer Referenzelektrode in der Median-Linie der Stirn. Die Erdungselektrode wurde seitlich neben der Referenzelektrode angebracht. Anhand des Impedanztests am Aspect-Monitor wurde die korrekte Funktion der Elektroden überprüft.

2.3.3 Narkosegerät

Als Narkosegerät diente das transportable Narkosesystem Ohmeda Modulus® CD (Madison WI, USA). Der Modulus ist ein Standard-Narkosegerät und verfügt über Messverfahren und Anzeigen für die endexpiratorische Konzentration des Narkosegases, die Herzfrequenz, den automatisch nichtinvasiv gemessenen Blutdruck (NIBP), der Pulsoxymetrie, der Kapnometrie sowie den entsprechenden Beatmungsparametern. Die Konzentrationsmessung von Sevofluran erfolgte mittels eingebautem Spektrophotometer (Messgenauigkeit 0,1 - 0,2 Vol.%). Die Anästhetikakonzentration wurde mittels eines Verdampfers manuell reguliert. Über ein integriertes Diskettenlaufwerk wurden alle Daten des Narkosegerätes kontinuierlich alle 20 Sekunden aufgezeichnet.

2.4 Durchführung

2.4.1 Vorbereitung der Patientinnen

Alle Patientinnen sind routinemäßig vom Stationspersonal für die Operation vorbereitet worden. Die Patientinnen konnten auf Wunsch bis 22:00 Uhr des Vortages, 1 mg Flunitrazepam (Rohypnol®, Hoffman-La Roche AG, Grenzach-Whylen, Deutschland) zur Beruhigung einnehmen. Eine präoperative Prämedikation wurde nur in drei Ausnahmen zugelassen.

Die wachen, orientierten und nüchternen Patientinnen wurden auf dem Rücken liegend im OP-Vorbereitungsraum der Anästhesie an die operativen Überwachungseinheiten (EKG, Pulsoxymetrie, NIBP) angeschlossen. Zur eventuellen Verabreichung von Medikamenten wurde eine Venenverweilkanüle gelegt und mittels kristalloider Lösung offen gehalten. Die Messelektroden für den H-Reflex und das EEG wurden angebracht und überprüft.

2.4.2 Durchführung der Messung

Alle Messungen fanden vor Operationsbeginn statt, um die Beeinflussung der neurophysiologischen Parameter durch operative Stimuli zu vermeiden. Die Messungen erfolgten nach einem festen Protokoll. Die wachen Patienten wurden aufgefordert, die Augen zu schließen, sich zu entspannen und sich nicht mehr zu bewegen. Während dieser Zeit wurden über mindestens zwei Minuten die Wachwerte des H-Reflexes und

der EEG-Parameter registriert. Die Stimulation für den H-Reflex erfolgte kontinuierlich mit einer Frequenz von 0,1 Hz. Reizstärke, Frequenz und Position der Elektroden wurden von nun an bis zum Ende der Untersuchung konstant gehalten.

Es wurde eine Standard-Monoinhalationsnarkose mit Sevofluran unter Maskeneinleitung durchgeführt. Für die Dauer der Studie wurden weder Opioide noch Lachgas ergänzend eingesetzt.

Die Vitalparameter, einschließlich der Körpertemperatur, wurden während der Messung in engen Grenzen konstant gehalten. Da Sevofluran negativ auf den Blutdruck (NIBP) wirkt, wurde der Blutdruck mittels kristalloider oder kolloidaler Infusionslösungen - im besonderen Falle mit einem β -Sympatikomimetikum (Akrinor[®], Arzneimittelwerk Dresden, Deutschland) - konstant gehalten. Eine Normokapnie ($p_{ET}CO_2$ 35 - 40 mmHg) wurde mittels manueller Unterstützung der Beatmung sichergestellt.

Das Studienprotokoll beinhaltete zwei Messphasen für jede Patientin. In der ersten Phase wurden für jede Patientin die individuellen Konzentrations-Wirkungskurven bestimmt. In der zweiten Phase erfolgte die Beobachtung der Reaktion auf einen schmerzhaften elektrischen Reiz unter „steady-state“-Bedingungen. Um zu gewährleisten, dass sich das Narkosegas in allen Mess-Kompartimenten des Körpers gleich verteilt, wurde die endtidale Sevofluran-Konzentration über einen Zeitraum von mindestens 15 Minuten konstant gehalten („steady-state“).

Für die Ermittlung der Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen wurde die endtidale Sevofluran-Konzentration solange erhöht, bis die Patientinnen ihr Bewusstsein verloren und eine Larynxmaske tolerierten. Allen Patientinnen wurde zur sicheren Beatmung und konstanten Bestimmung der expiratorischen Gaskonzentration eine Larynxmaske angelegt. Anschließend wurde die Narkose auf ein durch die „up-and-down“-Methode (siehe unten) festgelegtes „steady-state“-Niveau abgeflacht. Als Schmerzreiz diente ein elektrisch ausgelöster Tetanusreiz. Die vergleichbare Anwendung des elektrischen Tetanusreizes zum Hautschnitt bietet eine nichtinvasive und vor allem wiederholbare Möglichkeit, die Potenz eines Narkosegases zu bestimmen [52]. Die Auslösung des Tetanus-Reizes erfolgte durch manuelle Bedienung eines peripheren Nervenstimulators (Innervator, Fisher&Paykel Electronics Ltd., Auckland, Neuseeland). Hierfür wurden auf die volare Ulnarseite des distalen Unterarmes zwei

Oberflächenelektroden im Abstand von 5 cm aufgeklebt. Die Stimulation erfolgte mit einem Reiz von 60 mA, 50 Hz über maximal 5 s, anlehnend an die Untersuchungen von Zhou et al. [23]. Bei Abwehrbewegungen der Patientinnen wurde der Reiz sofort unterbrochen.

Die Reaktion auf den Reiz wurde nach dem „Alles-oder-Nichts“-Prinzip eingeteilt. Dabei richtete sich die Beurteilung nach den von Eger et al. aufgestellten Kriterien zur Ermittlung der MAC [6]. Als „positive Reaktion“ wurden grobe gezielte Muskelbewegungen (gross purposeful muscular movement) gewertet. Diese waren gekennzeichnet durch Bewegungen der Extremitäten, mit Ausnahme der stimulationsbedingten Kontraktion am ipsilateralen Arm sowie Zucken und Drehen im Kopfbereich. Keine Bewegung sowie Husten, Schlucken oder Kaubewegungen wurden als „negative Reaktion“ gewertet. Die von Dixon beschriebene „up-and-down“-Methode [53,54] dient der Anhäufung von Messkonzentrationen in einem Bereich, in dem sich die Hälfte der Patienten nicht mehr bewegen, also im $MAC_{Tetanus}$ -Bereich. Erfolgt bei einer eingestellten „steady-state“-Narkosegaskonzentration eine Bewegung auf den Schmerzreiz, also „positive Reaktion“, so muss die Narkose vertieft werden und dementsprechend wird die darauf folgende „steady-state“-Konzentration um ein vorher festgelegtes Intervall von 0,2 Vol.% (bei den ersten beiden Patientinnen 0,3 Vol.%) erhöht. Wird die Reaktion hingegen als „negative Reaktion“ eingestuft, so muss die Narkose abgeflacht werden, infolgedessen wird die nächste „steady-state“-Narkosegaskonzentration um das Intervall vermindert. Somit sind die Gruppen der positiven bzw. negativen Reaktionen annähernd gleich groß, da immer um den Bereich der Konzentration, bei der sich 50 Prozent bewegen, gependelt wird.

Im Anschluss an den Reiz wurde die „steady-state“-Konzentration zur weiteren Beurteilung noch fünf Minuten konstant gehalten. Beim tetanusbedingten Auftreten von Weckreaktionen erfolgte im Sinne der Patienten eine zügige Vertiefung der Narkose.

Im Anschluss an die Erfassung der Messwerte wurde die Narkose vertieft. Die Patientinnen erhielten 0,1 mg Fentanyl (Janssen, Neuss, Deutschland) und 0,1 mg/kg KG Cis-Atracurium (Nimbex[®], Glaxo Wellcome, Bad Oldesloe, Deutschland) und wurden intubiert. Die narkotisierten und intubiert-beatmeten Patientinnen wurden an das Operationsteam übergeben.

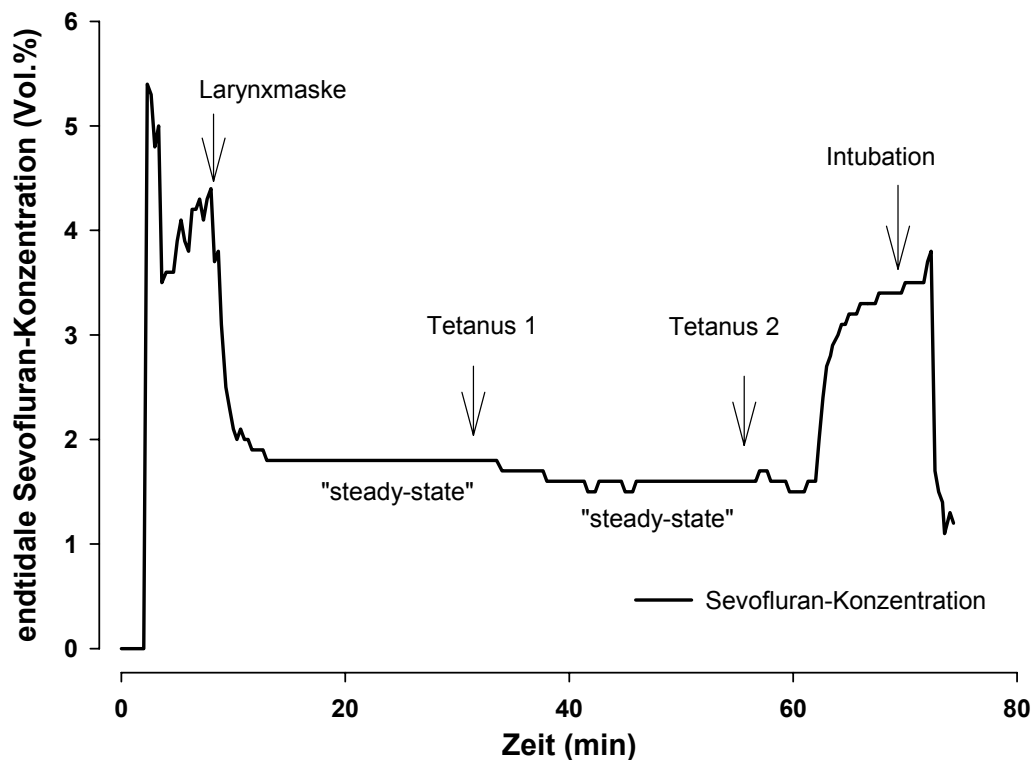


Abbildung 5: Verlauf der Messung. Zu erkennen ist der zügige Anstieg der Narkosegaskonzentration bis auf ein Niveau zur Insertion einer Larynxmaske, danach Abflachung der Narkose auf eine „steady-state“-Konzentration. Nach 15-minütiger „steady-state“-Phase folgt die Auslösung des Schmerzreizes (Tetanus) sowie weitere 5 Minuten auf demselben Konzentrationsniveau. Nach eventueller neuer „steady-state“-Phase schließt sich die Vertiefung der Narkose mit Intubation, gegebenenfalls unter Muskelrelaxation, an.

2.5 Statistische Auswertung der Daten

Die aufgezeichneten Daten wurden nach der Messung „offline“ ausgewertet. Die im Aspect-Monitor integrierte Erkennung von „burst-suppression“-Mustern ermöglichte den Ausschluss dieser Daten. Weiterhin wurden Daten, welche eindeutig mit einer Manipulation des Versuchsablaufes in Verbindung zu bringen waren, wie Insertion der Larynxmaske, manuell ausgeschlossen.

2.5.1 Ermittlung der Konzentrations-Wirkungs-Beziehung mittels eines pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Modells

Da eine Ermittlung einer Konzentrations-Wirkungs-Beziehung unter „steady-state“-Bedingungen zeitlich nicht realisierbar wäre, wurde hierzu ein pharmakokinetisch-pharmakodynamisches Modell benutzt [55]. Dieses Modell diente bereits in früheren Untersuchungen der Ermittlung von Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen für die SEF₉₅ bei verschiedenen Narkosegasen [56]. Die Auswertung umfasste alle Messdaten der Narkoseeinleitungsphase bis zum ersten Tetanus-Reiz, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Tetanus die Effekte verändert.

Um die Verteilung - also die Pharmakokinetik - zu beschreiben, wurde in der vorliegenden Studie ein theoretisches Effekt-Kompartiment eingeführt. Die Konzentration im Blut entspricht annähernd der endexpiratorischen Konzentration des volatilen Anästhetikums. Zwischen dem zentralen Kompartiment und dem Effekt-Kompartiment findet ein zeitlich verschobener Konzentrationsausgleich des Narkosegases statt.

Für die Pharmakokinetik wurde die so genannte Äquilibrationskonstante k_{e0} eingeführt, welche die Äquilibration zwischen der alveolären Konzentration C_{et} und der Konzentration im Effekt-Kompartiment C_{eff} beschreibt.

$$dC_{eff}/dt = k_{e0} \cdot (C_{et} - C_{eff}) \quad (1)$$

Als pharmakodynamisches Modell diente ein E_{\max} -Modell [55].

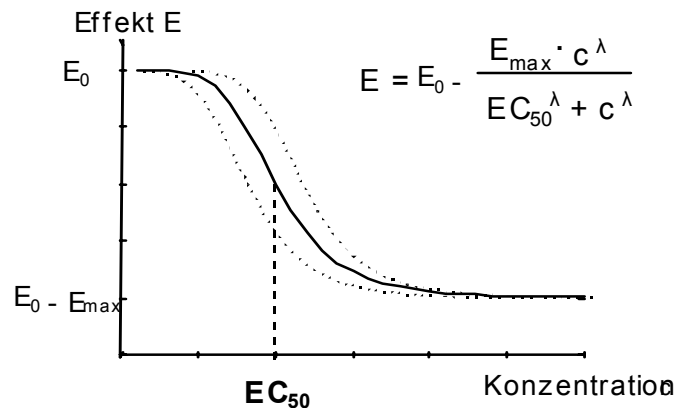


Abbildung 6: E_{\max} -Modell zur Berechnung der Konzentrations-Wirkungs-Kurve.

oben rechts: Formel (3): E_{\max} - maximaler Effekt, E_0 - Ausgangseffekt, EC_{50} – halbmaximaler Effekt, c – Konzentration, λ – Äquilibrationskonstante

Die entstehende Hysterese-Schleife zwischen den Effekten bei an- und absteigenden Konzentrationen von Sevofluran wurde mittels Microsoft Excel-Solver-Software (Microsoft, Redmond WA, USA) kollabiert. Die zeitliche Verteilung des Narkosegases kann somit ermittelt werden. Dieses Verfahren erlaubt die Berechnung kompletter Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen im Effekt-Kompartiment für jeden Patienten.

2.5.2 Einfluss der vertieften Narkose auf Blutdruck und CO_2 -Partialdruck

Um den Einfluss der angewandten Narkose auf die Einflussgrößen Blutdruck und CO_2 -Partialdruck zu überprüfen, wurden sämtliche durch das Narkosegerät gemessenen Werte (NIBP, Kapnometrie) gegen die endtidale Sevofluran-Konzentration aufgetragen, eine lineare Regression durchgeführt sowie das 95%-Konfidenzintervall der gemessenen Parameter abgebildet. Die Blutdruckwerte direkt vor der Narkoseeinleitung wurden unter der Annahme einer Beeinflussung durch die präoperative Aufregung von der statistischen Auswertung ausgeschlossen.

2.5.3 Ermittlung der MAC für den Tetanus-Reiz

Die Ermittlung der $MAC_{Tetanus}$ erfolgte mit Hilfe der von Dixon [53,54] beschriebenen „up-and-down“-Methode (Beschreibung siehe 2.4.2). Durch diese Methode lässt sich mit relativ geringen Fallzahlen die Konzentration des halbmaximalen Effektes (C_{50}) bestimmen, wenn dieser Effekt einem „Alles-oder-Nichts“-Effekt entspricht. Der in der Anästhesie benutzte MAC-Wert entspricht einem solchen Effekt. Somit ist die „up-and-down“ Methode für die Ermittlung des $MAC_{Tetanus}$ -Wertes übertragbar. Mit der von Dixon beschriebenen Methode lässt sich neben der $MAC_{Tetanus}$ auch die zugehörige Standardabweichung berechnen.

$$MAC = \frac{\sum X_o}{n} + (-)\frac{d}{2} \quad (3)$$

$$SD = 1,620d \left(\frac{s_y^2}{d^2} + 0,029 \right) \quad (4)$$

Die Formel (3) nach Dixon wurde zur Errechnung des $MAC_{Tetanus}$ -Wertes angewandt. Zur Berechnung wurden jeweils nur die positiven oder negativen Reaktionen gewertet, je nachdem welche Reaktion weniger oft stattfand. X_o entspricht der jeweiligen getesteten endtidalen Sevofluran-Konzentrationen; n steht für die Anzahl der Stimuli; d ist das Intervall der Konzentrationsschritte. Je nachdem welche der Reaktionsqualitäten weniger oft eintritt, wird der Wert $d/2$ addiert (positive Reaktion) oder subtrahiert (negative Reaktion). Die Standardabweichung berechnet sich anhand der Formel (4) mit Hilfe der Varianz (s_y^2). Die erste Konzentration orientierte sich an der in der Literatur beschriebenen MAC [57].

2.5.4 „Prediction Probability“ (P_K -Wert)

Um Aussagen der Parameter zur Vorhersage motorischer Reaktionen auf Schmerzreize treffen und vergleichen zu können, wurde die von Smith et al. [58] entwickelte „Prediction Probability“ (P_K -Wert) angewandt. Die „Prediction Probability“ ist ein Maß für die Assoziation zwischen einer stetigen und einer ordinalen Variablen und leitet sich

von der durch Kim beschriebenen Methode zur Messung ordinaler Assoziation ab. Die Einteilung durch eine Ordinalskala ist wichtig, da „Narkosetiefe“ keinen messbaren linearen Wert besitzt, sondern meistens eine positive oder negative Reaktion auf einen Reiz darstellt, wie die Reaktion auf Ansprache, Hautschnitt oder Tetanus-Reiz.

Der P_K -Wert nimmt einen Wert zwischen 0 und 1 ein. Ein Wert von $P_K = 0,5$ bedeutet, der Indikator sagt nur in 50 Prozent der Fälle die „Narkosetiefe“ richtig vorher, also rein zufällig. Ein Wert von $P_K = 0$ oder $P_K = 1$ bedeutet, dass der Indikator in 100 Prozent der Fälle die „Narkosetiefe“ richtig darstellt. Die „Prediction Probability“ lässt neben der Berechnung des P_K -Wertes auch die Berechnung des Standardfehlers mittels Jackknife-Methode zu. Um zu testen, ob sich die ermittelten P_K -Werte unterscheiden, wurde eine Jackknife-Analyse für paarige Stichproben durchgeführt [58]. Zur Berechnung des P_K -Wertes und des Standardfehlers diente ein von Smith et al. entwickeltes Makro (PKMACRO) für Microsoft Excel 4.0 (Microsoft, Redmond, WA) [58].

2.5.5 Vergleich prätetanischer mit posttetanischen Werten

Um eine Reaktion der einzelnen Messparameter (H-Reflex-Amplitude, BIS, SEF_{95} , frontales EMG und Herzfrequenz) auf den schmerzhaften Stimulus zu erfassen, wurden die Mess-Parameter zum Zeitpunkt 2 Minuten vor dem Tetanus jeweils mit denen zu den Zeitpunkten 1, 2, 3, 4 und 5 Minuten nach dem Tetanus mittels Friedman-Test verglichen. Ein signifikanter Unterschied bestand bei $p < 0,05$. Bei signifikantem Friedman-Test wurde weiterhin ein Post-hoc-Dunn's-Test durchgeführt, um die Werte der einzelnen posttetanischen Zeitpunkte mit dem Wert 2 Minuten vor dem Tetanus zu vergleichen. Es wurde weiterhin geprüft, ob sich die Werte der Patientinnen, welche sich auf den Reiz bewegten zu denen, die sich nicht bewegten, unterscheiden. Zur Auswertung diente das Statistik-Programm Prism 3.00 (Graphpad, San Diego CA, USA). Die Sevofluran-Konzentration wurde über diesen Messzeitraum konstant gehalten.

3 Ergebnisse

3.1 *Untersuchte Patientinnen*

Im Rahmen dieser Studie erfolgte eine Untersuchung von 28 Patientinnen im Alter von 25 bis 65 Jahren.

Das Patientinnenkollektiv wurde in zwei Gruppen unterteilt. Eine erste Patientinnengruppe in der „Pilotphase“ diente der Aufstellung eines festen Messprotokolls und des Studiums der Methodik. Von acht Patientinnen, die dieser Gruppe angehörten, wurden die Messdaten von zwei Patientinnen für die pharmakokinetisch-pharmakodynamische Modellanalyse ausgewertet.

Die zweite Patientinnengruppe gehörte der eigentlichen „Messphase“ an, welche unter streng eingehaltenem Protokoll durchgeführt wurde. In diese Gruppe wurden 20 Patientinnen einbezogen, „Intention to treat“. Acht dieser Einzelmessungen mussten aus der Auswertung ausgeschlossen werden. Die Gründe für den Ausschluss waren bei vier Patientinnen das Verrutschen der Messelektroden, sichtbar durch eine Änderung der M-Welle. Hervorgerufen wurde die Positionsänderung der Elektroden bei allen vier Patientinnen durch eine zu starke Exzitationsphase. Bei jeweils einer Patientin war der Grund die Abwehr gegen die Maskeneinleitung, die zu gering gewählte Stimulationsstärke, das unvollständige Aufzeichnen durch den Aspect-Monitor sowie das Nichtauffinden des H-Reflexes. Die demographischen Daten des Patientinnenkollektivs sind in der Tabelle 1 aufgelistet.

Tabelle 1: Patientenkollektiv

Patientin	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	ASA-Klasse
„Pilotphase“				
1	32	63	172	1
2	40	63	167	2
„Messphase“				
1	51	60	165	1
2	30	67	172	1
3	38	72	168	1
4	41	73	168	1
5	63	69	162	1
6	31	65	171	1
7	60	73	165	1
8	39	59	165	1
9	39	65	164	1
10	45	58	168	1
11	34	61	164	1
12	31	41	158	2
Mittelwert	41	63,5	166,4	
SD	10,5	8,2	3,9	

3.2 Wachwerte

Die Patientinnen kamen wach und orientiert in den Vorbereitungsraum der Anästhesie. Die beiden Patientinnen der „Pilotphase“ sowie eine Patientin der „Messphase“ bekamen am Operationstag auf eigenen Wunsch 6 mg Midazolam als Saft per os. zur Beruhigung.

Vor Beginn der Narkose wurden von den 14 Patientinnen die Wachwerte bestimmt. Die mittleren Wachwerte betrugen (\pm SD) $6,5 \pm 4,1$ mV für die H-Reflex-Amplituden bei einer Stimulationsstärke von $21,3 \pm 7,8$ mA. Die Wachwerte für die kortikal abgeleiteten Parameter betrugen 97 ± 3 für den BIS und 25 ± 2 Hz für die SEF₉₅.

3.3 Einfluss von Sevofluran auf die H-Reflex-Amplitude und die EEG-Parameter SEF₉₅ sowie BIS

Die Patientinnen verloren während der Narkoseeinleitung mit Sevofluran nach 102 ± 25 (Mittelwert \pm SD) Sekunden die Reaktion auf Ansprache. Sevofluran unterdrückte die gemessenen Parameter H-Reflex-Amplitude, SEF₉₅ und bispektraler Index BIS reversibel. Die Parameter M-Wellen-Amplitude und H-Reflex-Latenz blieben unbeeinflusst. Deutlich zu beobachten war ein Abfall aller drei gemessenen Parameter während der Narkoseeinleitung. In der Einleitungsphase zeichnete häufig ein kurzfristiger Anstieg der gemessenen Größen während der Exzitationsphase ab, in der sich die Patientinnen zum Teil heftig bewegten. Im Anschluss an die erfolgreiche Applikation einer Larynxmaske erfolgte die Abflachung der Narkose auf ein vorher durch die „up-and-down“-Methode festgelegtes „steady-state“-Niveau. Deutlich war auch hier ein Anstieg aller drei Messparameter zu verzeichnen.

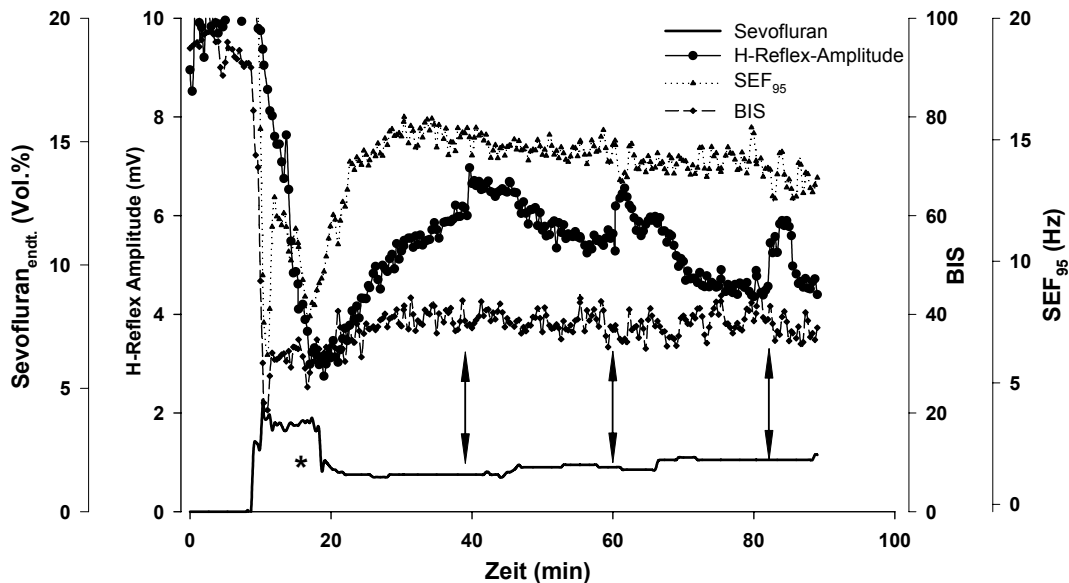
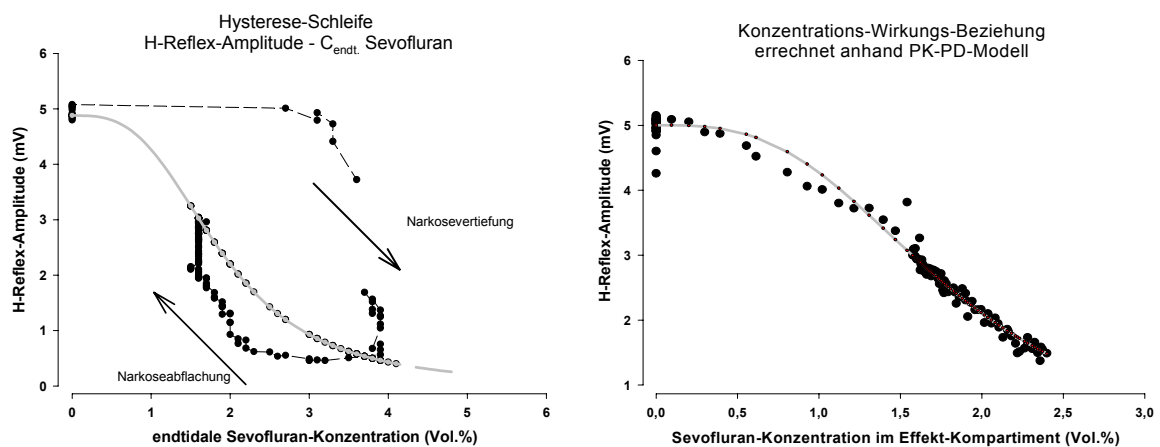


Abbildung 7: Beispiel einer Messung mit Verlauf der zu untersuchenden Parameter. Nach der Ermittlung der Wachwerte wurde die endtidale Sevofluran-Konzentration bis zur Insertion einer Larynxmaske (Sternchen) erhöht und danach auf ein „steady-state“-Niveau abgeflacht. Nach jeweils 15 Minuten konstanter endtidaler Konzentration wurde eine Tetanus-Stimulation (60 mA, 50 Hz, 5 s (Pfeile)) durchgeführt. Nach weiteren 5 Minuten wurde das nächste „steady-state“-Niveau eingestellt.

3.3.1 Ermittlung der Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen, pharmakokinetisch-pharmakodynamisches Modell

Für das pharmakokinetisch-pharmakodynamische Modell wurden die Messdaten von zwei Patientinnen der „Pilotphase“ und 12 Patientinnen der „Messphase“ ausgewertet. Bei allen 14 Patientinnen wurden die Parameter H-Reflex-Amplitude, Bispektral-Index BIS und die spektrale Eckfrequenz 95 gegenüber der endtidalen Sevofluran-Konzentration gefittet. Die Abbildung 8 (linkes Bild) zeigt exemplarisch eine Hystereseschleife der H-Reflex-Amplitude gegen die endtidale Sevofluran-Konzentration aufgetragen. Wie man erkennen kann, senkt sich die H-Reflex-Amplitude bei der Narkosevertiefung erst mit einer Verzögerung. Bei der Narkoseabflachung steigt sie dann ebenfalls erst mit einer Verzögerung wieder an. Dieser Effekt beruht auf dem Konzentrationsausgleich des Narkosegases zwischen dem zentralen endexpiratorisch gemessenen Kompartiment und dem Effektkompartiment im Rückenmark. Die durch das pharmakokinetisch-pharmakodynamische Modell errechnete sigmoidale Konzentrations-Wirkungs-Kurve ist als graue Linie dargestellt. Durch Kollabierung der Hystereseschleife lässt sich die Konzentration im Effekt-Kompartiment errechnen

(Abb.9, rechtes Bild). Deutlich ist der Konzentrations-Wirkungs-Zusammenhang zu erkennen. Die Effekte liegen nahe an der berechneten Kurve (graue Linie).

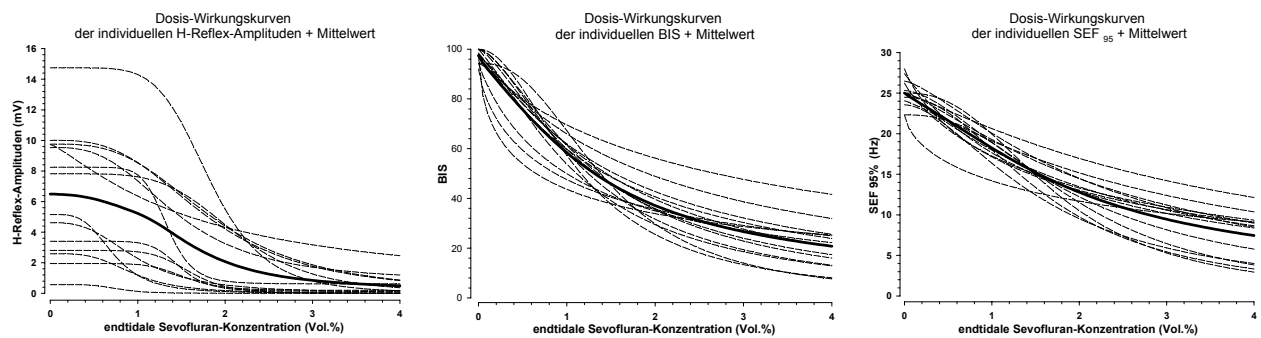


Abbildungen 8, 9: Beispiel der Analyse mittels pharmakokinetisch-pharmakodynamischem Modell

Links: Hysteresese-Schleife der H-Reflex-Amplitude gegen die endtidale Sevofluran-Konzentration aufgetragen (schwarze Punkte). Die graue Linie stellt die errechnete sigmoidale Konzentrations-Wirkungs-Kurve dar.

Rechts: Nach Kollabierung der Hysteresese-Schleife wurde die H-Reflex-Amplitude gegen die berechnete Sevofluran-Konzentration im Effekt-Kompartiment (schwarze Punkte) aufgetragen. Die graue Linie stellt auch hier die errechnete Konzentrations-Wirkungs-Kurve im Effekt-Kompartiment dar. Deutlich zu erkennen, die Streuung der Messpunkte um die errechnete Kurve.

Bei allen 14 Patientinnen ließen sich sigmoidale Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen für alle Messparameter ermitteln. Die einzelnen Kurven sind für jeden Parameter und jede Patientin abgebildet (Abb. 10, 11, 12). Man erkennt die große interindividuelle Schwankungsbreite der H-Reflex-Amplituden. Die einzelnen Parameter sind daher noch einmal normiert auf den Ausgangswert vergleichend dargestellt (Abb. 13). Die mittleren Bestimmtheitsmaße der Regression (r^2) betrugen für die H-Reflex-Amplituden bei allen Patientinnen 0,8 oder besser. Die einzelnen Messwerte sind in der Tabelle 2 zusammengetragen. Die H-Reflex-Amplitude unterscheidet sich signifikant vom BIS im Wert λ und von der SEF in den Werten EC_{50} , k_{e0} und λ .



Abbildungen 10, 11, 12: Darstellung der 14 individuellen Konzentrations-Wirkungs-Kurven (gestrichelte Linien) für die H-Reflex-Amplitude, BIS und SEF 95 sowie eine Mittelwertkurve (kontinuierliche Linie). Erkennbar ist der große individuelle Unterschied der Ausgangs-H-Reflex-Amplitude.

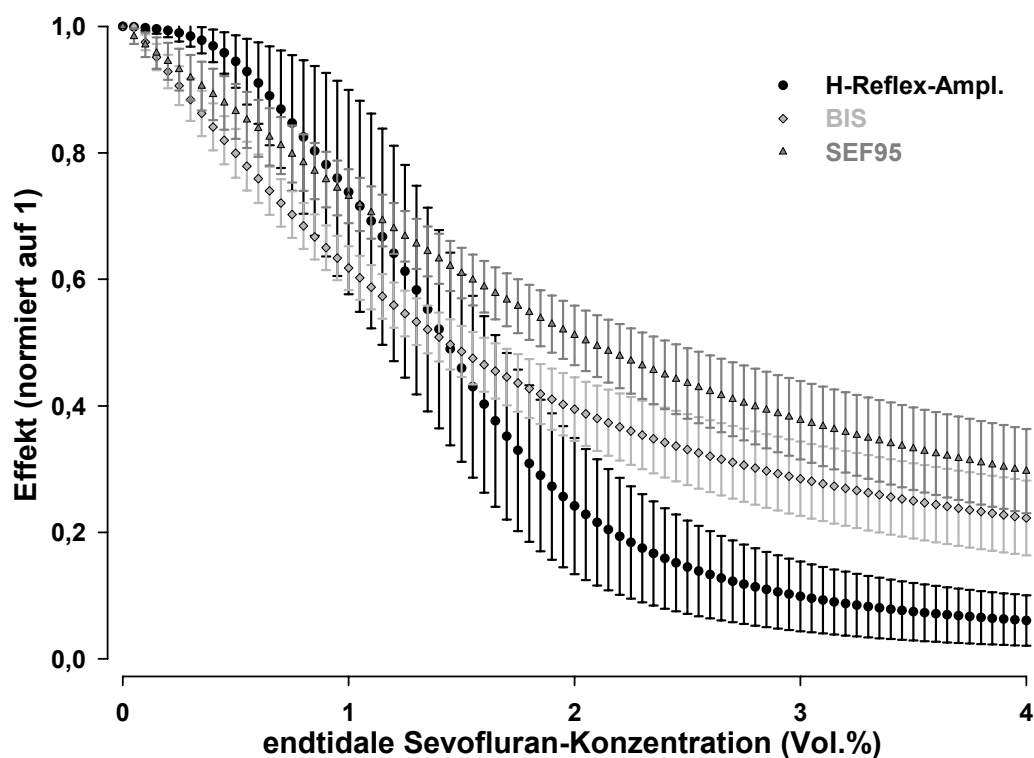


Abbildung 13: 95 % Konfidenzintervalle der Konzentrations-Wirkungs-Kurven der 14 individuellen Fit-Kurven, normiert auf die Ausgangswerte (= 1). Deutlich sichtbar der Unterschied zwischen dem spinalen Parameter H-Reflex-Amplitude und den beiden kortikal abgeleiteten Parametern BIS und SEF₉₅. Die Steigung der H-Reflex-Amplitude verläuft steiler.

Tabelle 2: Ergebnisse der Analyse mittels des hier verwendeten PK-PD-Modells. Dargestellt wurden jeweils die Median-Werte mit entsprechenden Quartilen aus den Fits der einzelnen Patientinnen-Daten.

		H-Reflex- Amplitude	BIS	SEF₉₅
EC₅₀ (Vol.%)	Median	1,5	1,3	2,1
	1.-3. Quartil	1,1-1,8	1,2-1,5	1,8-2,3
k_{eo} (min ⁻¹)	Median	0,13	0,22	0,58
	1.-3. Quartil	0,11-0,17	0,13-0,29	0,38-0,78
t_½(k_{eo}) (min)	Median	5,21	3,10	1,19
	1.-3. Quartil	4,14-6,40	2,42-5,30	0,90-1,84
λ	Median	4,3	1,3	1,2
	1.-3. Quartil	3,0-6,9	1,0-1,5	1,1-1,7
E₀ (mV/ - /Hz)	Median	6,5	98	25
	1.-3. Quartil	3,0-9,7	95-100	24,2-26
r²	Median	0,96	0,87	0,80
	1.-3. Quartil	0,92-0,97	0,79-0,92	0,72-0,84

3.4 Einfluss der Narkose auf den mittleren Blutdruck und den CO₂-Partialdruck

Der mittlere Blutdruck zeigte keine signifikante Veränderung durch Erhöhung der Sevofluran-Konzentration ($p = 0,82$ für Steigung $\neq 0$).

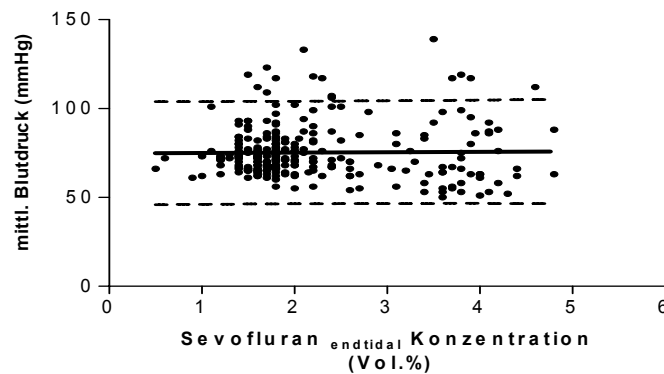


Abbildung 14: Abhängigkeit der gemessenen mittleren Blutdrücke von der endtidalen Sevofluran-Konzentration (Punkte, $n = 277$). 95%-Konfidenzintervall der beobachteten Werte sowie Regressionsgerade: Bestimmtheitsmaß $r^2 < 0,001$, Streuung $Sy.x = 14,69$ mmHg

Bei erhöhter Sevofluran-Konzentration wurde geringfügig hyperventiliert; die Steigung der Regressionsgerade beträgt $-0,93 \pm 0,07$ und ist signifikant verschieden von 0 ($p < 0,001$).

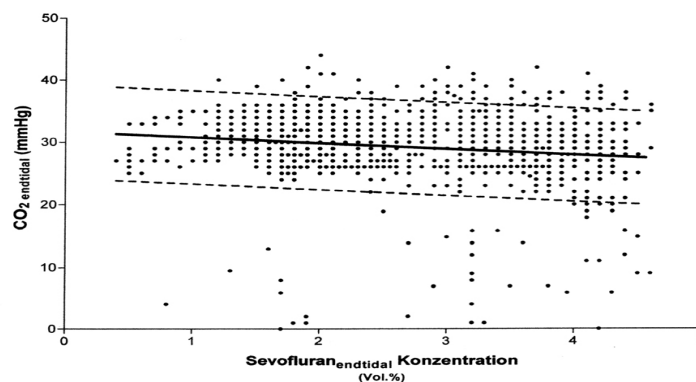


Abbildung 15: Abhängigkeit des gemessenen endtidalen CO₂-Partialdruckes von der endtidalen Sevofluran-Konzentration (Punkte, $n = 3663$). 95%-Konfidenzintervall der beobachteten Werte sowie Regressionsgerade: Bestimmtheitsmaß $r^2 < 0,04$, Streuung $Sy.x = 3,82$ mmHg

3.5 Ermittlung des $MAC_{Tetanus}$ -Wertes

Es wurden insgesamt 29 Tetanus-Reize appliziert. In 15 Fällen reagierten die Patientinnen auf den Schmerzreiz mit einer gezielten Abwehrreaktion, positive Reaktion. Keine oder nur eine ungezielte motorische Reaktion, also negative Reaktion, konnte in 14 Fällen beobachtet werden.

Für den $MAC_{Tetanus}$ errechnete sich nach der „up-and-down“-Methode ein Wert von $1,7 \pm 0,4$ (\pm SD) Vol.% Sevofluran.

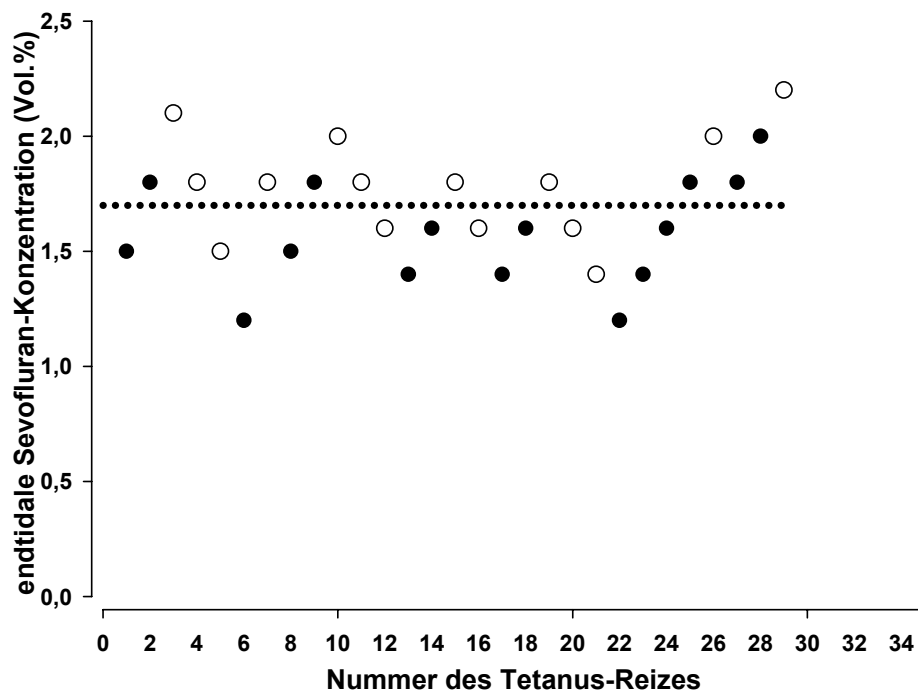


Abbildung 16: „up-and-down“-Methode

Die Abbildung zeigt die Tetanus-Reize, den jeweiligen endtidalen Sevofluran-Konzentrationen zugeordnet. Ein ausgefüllter Kreis bedeutet eine positive, die leeren Kreise eine negative Reaktion auf den Tetanus-Reiz. Die gepunktete Linie beschreibt die $MAC_{Tetanus}$.

3.6 Vorhersagefähigkeit einer Bewegung auf Schmerzreiz, „Prediction Probability“

Um die Vorhersagekraft einer Bewegung auf Schmerzreiz zu ermitteln, wurden jeweils die Werte eine Minute vor dem Tetanus-Stimulus mittels PKMACRO-Software ausgewertet.

Die P_K -Werte wurden für die endtidale Sevofluran-Konzentration, die H-Reflex-Amplitude, den Bispektral-Index BIS, die spektrale Eckfrequenz SEF_{95} und die Herzfrequenz bestimmt (Tabelle 3). Das frontale EMG wurde durch die hier eingestellten Sevofluran-Konzentrationen vollkommen unterdrückt. Die EMG-Werte zum Zeitpunkt vor Tetanus-Stimulation entsprachen den durch die Filtereinstellungen vorgegebenen Nullwerten. Eine Berechnung des P_K -Wertes war somit für das spontane frontale EMG nicht möglich.

Die Abbildungen 17 bis 22 zeigen die jeweiligen Messparameter eine Minute vor dem Tetanus.

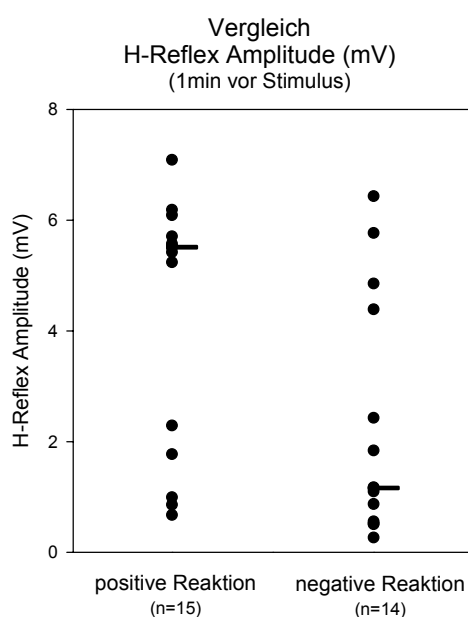


Abbildung 17: Darstellung der Messwerte für die H-Reflex-Amplituden in mV jeweils 1 Minute vor Tetanus-Stimulation. Der Querbalken gibt den Median an.

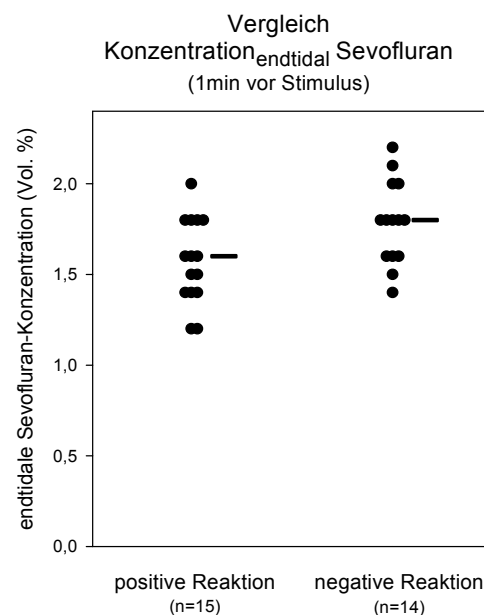


Abbildung 18: Darstellung der Messwerte für die endtidalen Sevofluran-Konzentrationen jeweils 1 Minute vor Tetanus-Stimulation. Der Querbalken gibt den Median an.

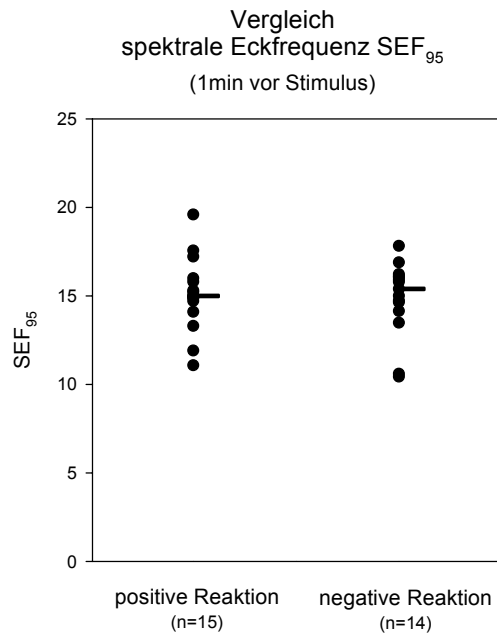


Abbildung 19: Darstellung der Messwerte für die spektrale Eckfrequenz SEF_{95} jeweils 1 Minute vor Tetanus-Stimulation. Der Querbalken gibt den Median an.

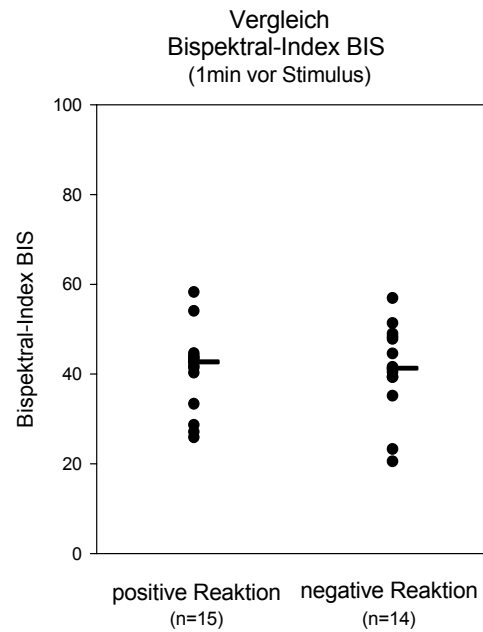


Abbildung 20: Darstellung der Messwerte für den bispektralen Index BIS jeweils 1 Minute vor Tetanus-Stimulation. Der Querbalken gibt den Median an.

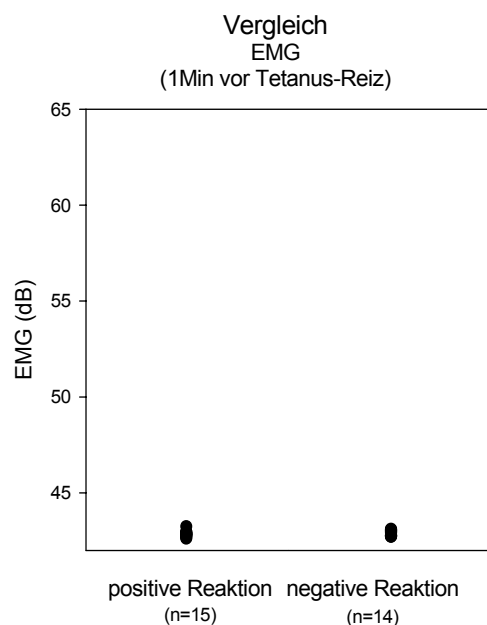


Abbildung 21: Darstellung der Messwerte für das frontale EMG jeweils 1 Minute vor Tetanus-Stimulation. Erkennbar ist die totale Unterdrückung des EMG, die Werte sammeln sich um den filterbedingten Grenzbereich.

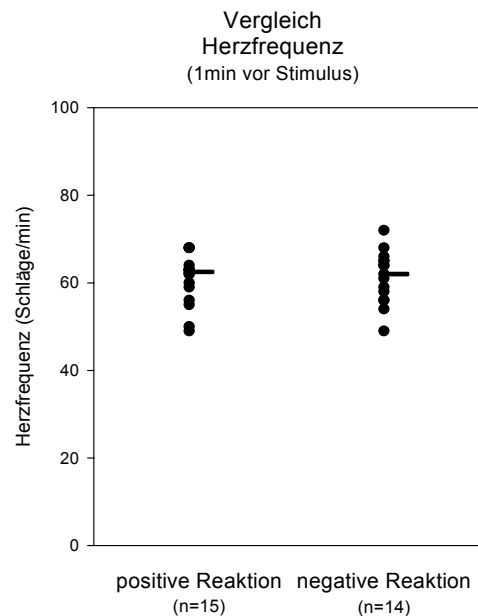


Abbildung 22: Darstellung der Messwerte für die Herzfrequenz jeweils 1 Minute vor Tetanus-Stimulation. Der Querbalken gibt den Median an.

Tabelle 3: PK-Werte (\pm SEM), ermittelt anhand der prätetanischen Werte (1min vor Stimulus)

	P_K-Wert (\pm SEM)
H-Reflex- Amplitude (mV)	0,74 \pm 0,10
Konz.^{endt.} Sevofluran	0,73 \pm 0,09
Bispektral-Index BIS	0,50 \pm 0,12
spektrale Eckfrequenz 95	0,49 \pm 0,12
frontales EMG	nicht auswertbar
Herzfrequenz	0,47 \pm 0,12

3.7 Vergleich der prätetanischen zu den posttetanischen Werten

Um den Einfluss des Tetanus-Reizes auf die zu untersuchenden Parameter H-Reflex-Amplitude, BIS, SEF₉₅, frontales EMG und den vegetativen Parameter Herzfrequenz zu überprüfen, wurde ein Friedman-Test durchgeführt. 3 der 29 Messungen wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Bei diesen drei Messungen führte der Schmerzreiz zu einer derartigen Weckreaktion, dass die Narkosegas-Konzentration im Sinne der Patientinnen innerhalb der fünf Minuten nach Stimulation erhöht werden musste. Keine der untersuchten Patientinnen konnte sich am Folgetag an intraoperative Ereignisse erinnern.

Die Ergebnisse der statistischen Auswertung sind in der Tabelle 4 dargestellt. Die Abbildungen 23 bis 27 beschreiben den Verlauf der Parameter vor und nach dem Tetanus-Reiz, getrennt nach der entsprechenden Reaktion auf den Schmerzreiz.

Der zum Vergleich der prä- zu den posttetanischen Werten durchgeführte Friedman-Test zeigte, dass sich die H-Reflex-Amplitude durch den Tetanus-Reiz signifikant ändert. Der Dunn's-Test ergab eine signifikante Änderung innerhalb der ersten drei Minuten nach dem Reiz. Der Vergleich der Anstiege zwischen Patientinnen mit „positiver Reaktion“ und denen mit „negativer Reaktion“ ergab keinen auffälligen Unterschied. Bei den Patientinnen, die sich nicht bewegten, war die H-Reflex-Amplitude stärker unterdrückt.

Der Bispektral-Index BIS und die spektrale Eckfrequenz SEF₉₅ zeigten keine signifikante Änderung auf den Schmerzreiz. Trotz Fehlens eines signifikanten Unterschiedes der posttetanischen zu den prätetanischen kortikalen Messparametern fiel auf, dass es beim bispektralen Index in drei Fällen, und bei der spektralen Eckfrequenz in zwei Fällen zu einem starken Anstieg der Messparameter auf annähernde Wachwerte nach Tetanus-Stimulation kam. Dieses Phänomen betraf ausschließlich Patientinnen, welche eine positive Abwehrreaktion zeigten. Das frontale EMG wurde durch den Reiz verändert; die Dunn's-Analyse ergab nur eine Änderung für die Patientinnen, die eine positive Reaktion auf den Reiz zeigten. Die Herzfrequenz änderte sich ebenfalls signifikant. Bei den Patientinnen, die sich bewegten, wurde die deutlichste Änderung in der zweiten Minute nach dem Reiz registriert. Die Herzfrequenz der Patientinnen, welche sich nicht bewegten, änderte sich nicht signifikant im gemessenen Zeitraum.

Tabelle 4: Beeinflussung der Parameter durch den Tetanus-Reiz. Vergleich der posttetanischen Werte mit dem Wert jeweils 2 Minuten vor dem Tetanus. Es wurde ein Friedman-Test sowie bei signifikantem Wert ein Post-hoc-Dunn's-Test der Werte 2 Minuten vor mit 1, 2, 3, 4 und 5 Minuten nach dem Tetanus durchgeführt. Wenn eine Änderung im gesamten Patientinnenkollektiv vorlag, wurden zusätzlich die Werte der positiven und negativen Reaktionen getrennt voneinander ausgewertet. (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, n.s. nicht signifikant)

Parameter	Bewegung auf Reiz	Friedman-Test	Dunn's-Test (jeweils mit 2 Min.vor Reiz)				
			1.Min	2.Min	3.Min	4.Min	5.Min
H-Reflex-Amplitude	alle	$p \leq 0,001$	***	***	***	n.s.	*
	positiv	$p \leq 0,005$	**	**	*	n.s.	n.s.
	negativ	$p \leq 0,001$	**	***	**	n.s.	n.s.
BIS	alle	n.s. ($p=0,27$)					
	positiv	/					
	negativ	/					
SEF 95	alle	n.s. ($p=0,07$)					
	positiv	/					
	negativ	/					
EMG	alle	$p \leq 0,003$	n.s.	**	**	n.s.	n.s.
	positiv	$p \leq 0,001$	n.s.	***	n.s.	n.s.	n.s.
	negativ	n.s. ($p=0,10$)					
Herzfrequenz	alle	$p \leq 0,001$	n.s.	**	**	n.s.	n.s.
	positiv	$p \leq 0,001$	*	***	**	n.s.	n.s.
	negativ	n.s. ($p=0,28$)					

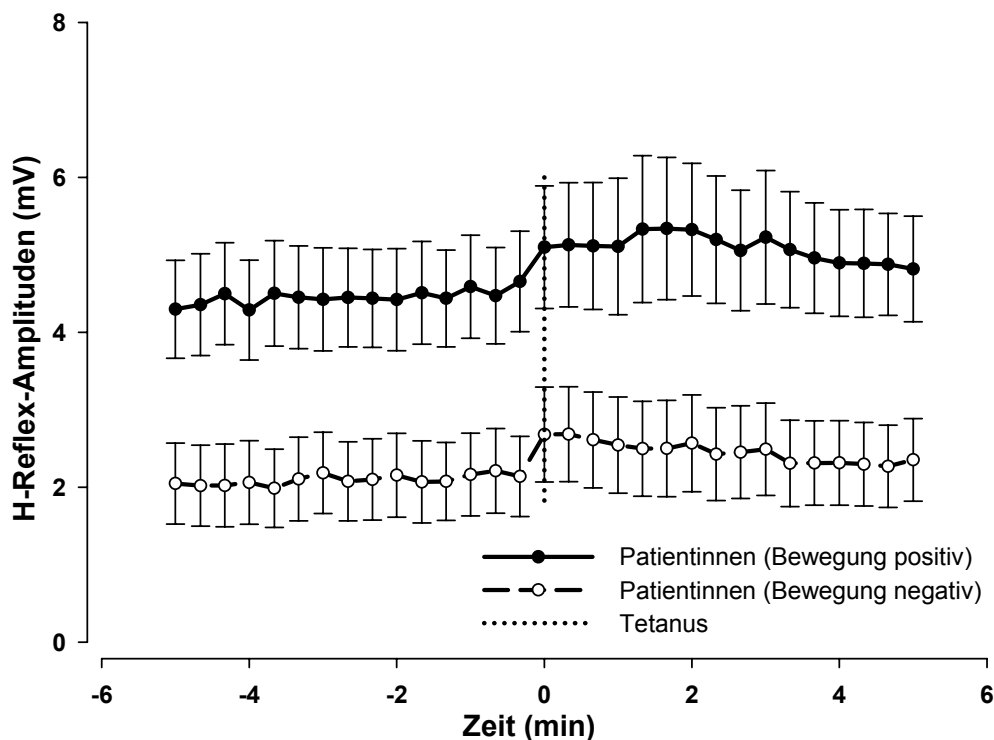


Abbildung 23: Verlauf der H-Reflex-Amplituden jeweils 5 Minuten vor und nach Tetanus-Stimulation. Deutlich sichtbarer Anstieg durch den Tetanus. Punkte entsprechen Mittelwert; Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler

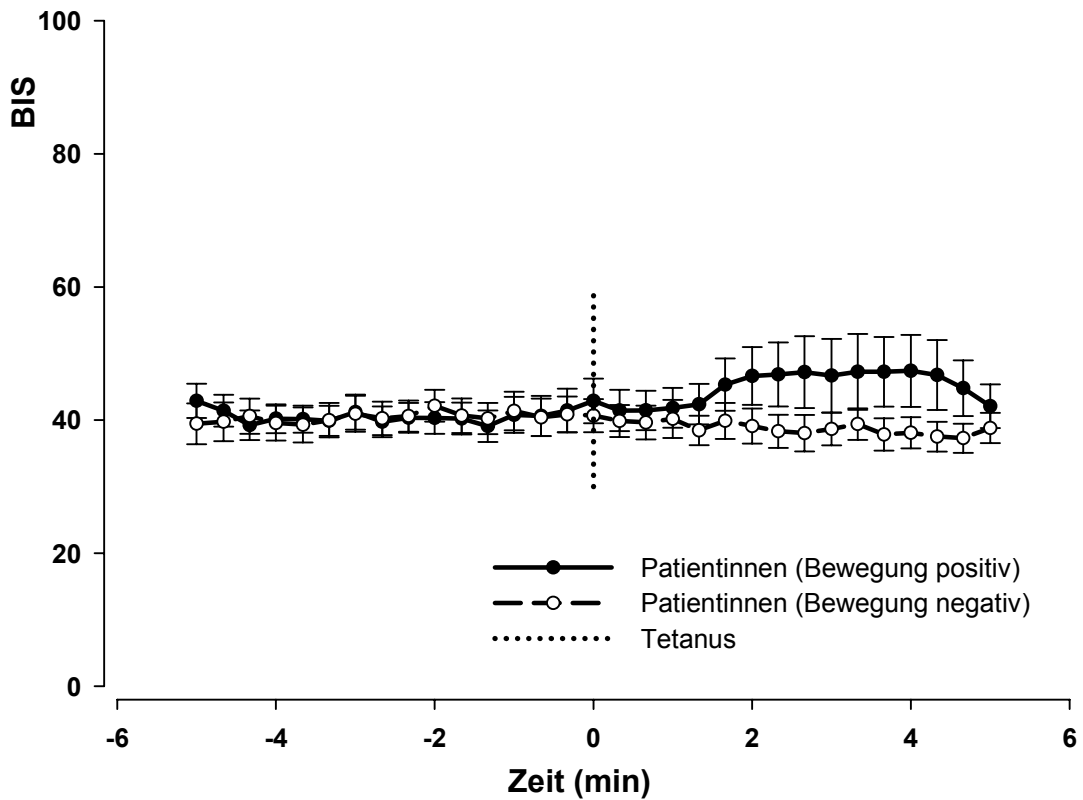


Abbildung 24: Verlauf des bispektralen Index BIS jeweils 5 Minuten vor und nach Tetanus-Stimulation. Punkte entsprechen Mittelwert, Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler

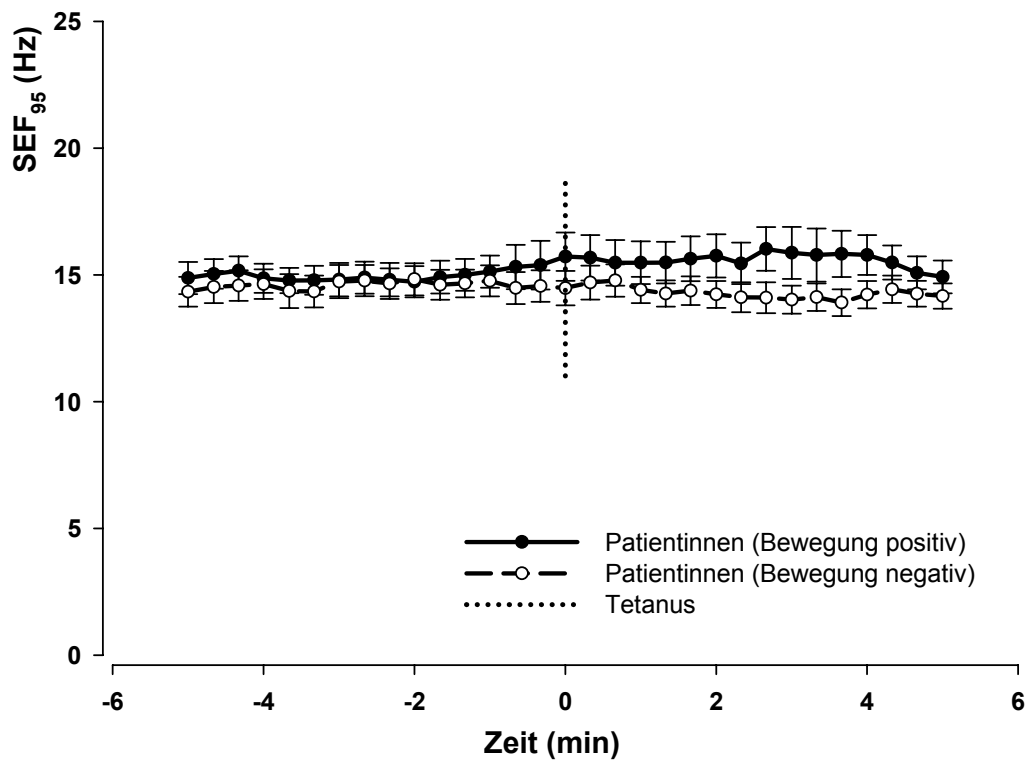


Abbildung 25: Verlauf der spektralen Eckfrequenz jeweils 5 Minuten vor und nach Tetanus-Stimulation. Punkte entsprechen Mittelwert; Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler.

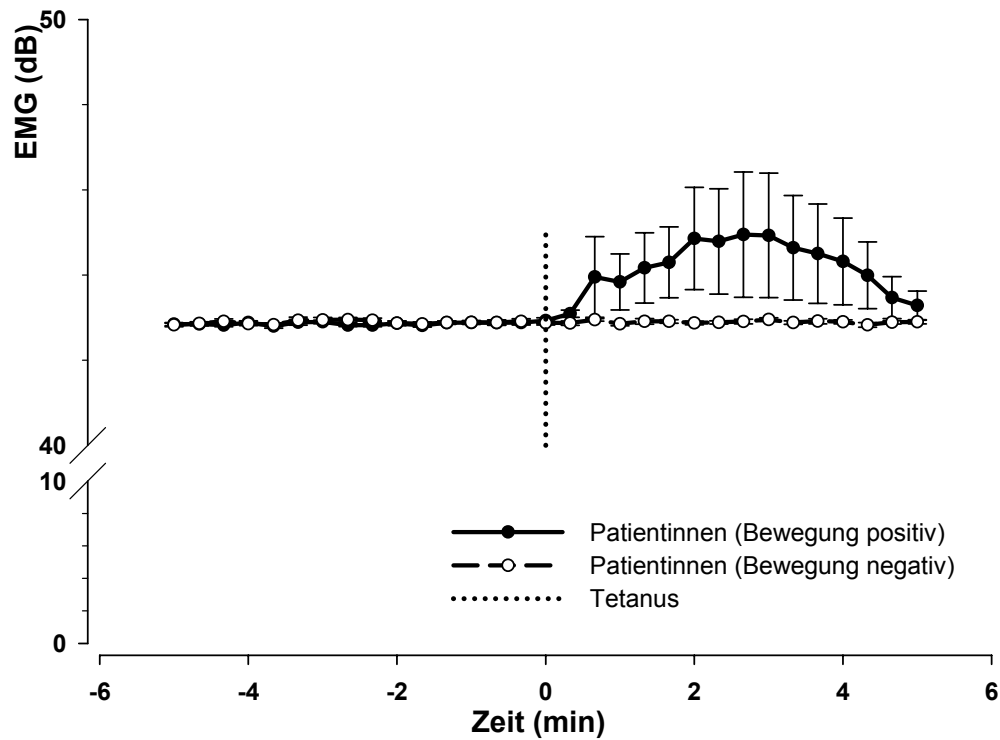


Abbildung 26: Verlauf des frontalen EMGs jeweils 5 Minuten vor und nach Tetanus-Stimulation. Punkte entsprechen Mittelwert; Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler.

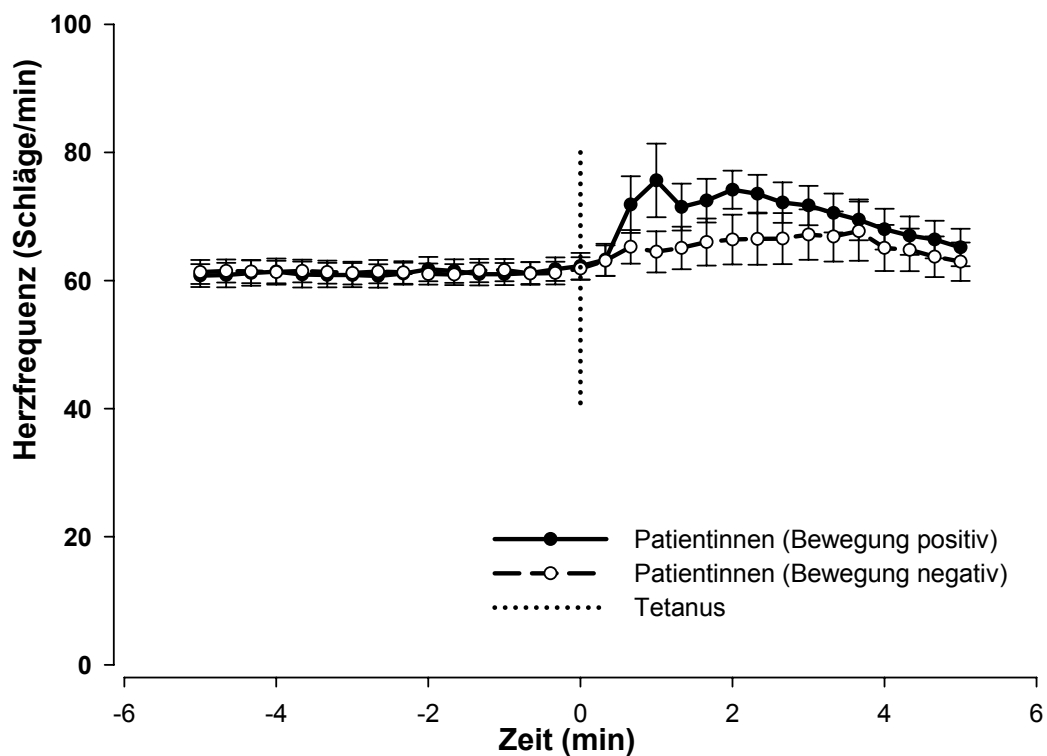


Abbildung 27: Verlauf der Herzfrequenz jeweils 5 Minuten vor und nach Tetanus-Stimulation. Punkte entsprechen Mittelwert; Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler.

Die obigen Ergebnisse führten zu der Annahme, dass eine sich die H-Reflex-Amplitude auch im Wachzustand durch einen Schmerzreiz ändert. An drei freiwilligen Probanden (inklusive Autor) wurde daher die Reaktion auf einen gerade noch tolerablen Schmerzreiz (Tetanus-Reiz von 30 mA, 50 Hz, 5 s) ohne Sevofluran gemessen. Dies führte zu keiner signifikanten Änderung der H-Reflex-Amplitude, auch wenn diese submaximal ausgelöst wurde.

4 Diskussion

Viele Studien weisen daraufhin, dass sich die Parameter des EEGs zwar zur Aussage über den Grad der Sedierung eignen [7,11], nicht aber für die Vorhersage motorischer Abwehrreaktionen auf Schmerzreize [8,9,11]. Die Unterdrückung der motorischen Reaktion auf Schmerzreize ist jedoch ein anzustrebendes Ziel der Allgemeinanästhesie [5]. Daher ist davon auszugehen, dass ein Parameter, welcher die Bewegung auf Schmerzreize nicht erfasst, auch die „Narkosetiefe“ nur unvollständig misst. Kissin geht davon aus, dass ein Spektrum von pharmakologischen Aktionen für die verschiedenen Ziele der Anästhesie verantwortlich ist und „Narkosetiefe“ nur durch Berücksichtigung jedes einzelnen Komponenten ermittelt werden kann [5].

Die Anwendung des H-Reflexes zum physiologischen Monitoring des Rückenmarkes während der Narkose wurde von einigen Autoren bereits vorgeschlagen [21,22,59]. Zhou et al. beschrieben eine Unterdrückung der H-Reflex-Amplitude durch das Narkosegas Isofluran [60]. Auch das intravenöse Anästhetikum Propofol unterdrückt die H-Reflex-Amplitude anscheinend dosisabhängig [61]. In einer weiteren Studie wurde gezeigt, dass die Unterdrückung einer Abwehrreaktion auf Schmerzreiz mit der Unterdrückung der H-Reflex-Amplitude korreliert [23].

In der vorliegenden Arbeit wurde systematisch vergleichend der Einfluss von Sevofluran auf die H-Reflex-Amplitude, die spektrale Eckfrequenz SEF₉₅, den bispektralen Index BIS sowie das frontale EMG untersucht. Hierzu wurden 28 Patientinnen mit elektiven gynäkologischen Eingriffen präoperativ untersucht. Im ersten Teil dieser Studie wurden Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen ermittelt. Anschließend wurde im zweiten Teil dieser Arbeit untersucht, ob die hier verwendeten Parameter eine gezielte Abwehrbewegung auf einen Schmerzreiz vorhersagen können. Weiterhin sollte überprüft werden, ob ein Schmerzreiz die beobachteten Parameter verändert. Diese Studie ist Teil einer systematisch vergleichenden Untersuchung über die Wirkung verschiedener Anästhetika auf spinale und kortikale Parameter.

Der H-Reflex konnte bei 14 der 28 in die Studie eingeschlossenen Patientinnen über die gesamte Studiendauer ausgelöst und gemessen werden. Das Verrutschen der Oberflächenelektroden durch eine zu starke Exzitation stellte den Hauptabbruchsgrund dar. In der Exzitationsphase bewegten sich einige Patientinnen so stark, dass die M-Welle und der H-Reflex nicht mehr auf dem präanästhetischen Niveau auszulösen waren. Die Erkenntnis, dass der H-Reflex bei einer Patientin nicht ausgelöst werden konnte, ist nicht ungewöhnlich und bereits in der Literatur beschrieben [20]. Die Stimulationsfrequenz betrug 0,1 Hz, somit sind die Intervalle lang genug, um den Einfluss einer späten Unterdrückung („late depression“) der H-Reflex-Amplitude auszuschließen [62].

Die Wachwerte der H-Reflex-Amplituden betrugen $6,5 \pm 4,1$ mV. Sie unterliegen einer hohen interindividuellen Schwankungsbreite. Auch in einer Arbeit zur Ermittlung von Standardwerten für die H-Reflex-Amplitude zeigten sich ähnlich große Schwankungsbreiten [63]. Für die Anwendbarkeit zur Bestimmung der „Narkosetiefe“ wäre ein Parameter mit geringer interindividueller Schwankungsbreite allerdings besser geeignet, da einem solchen Parameter auch leichter Schwellenwerte zugeordnet werden können. Die Stimulationsstärken waren ebenfalls von Patientin zu Patientin sehr unterschiedlich. Es ist davon auszugehen, dass durch die unterschiedlichen anatomischen Gegebenheiten in der Fossa poplitea ungleich hohe Stromstärken notwendig sind, um einen in der Tiefe liegenden Nerven gleichmäßig zu reizen.

Der Blutdruck konnte in groben Grenzen konstant gehalten werden; eine Unterdrückung durch Sevofluran wurde nicht festgestellt. Somit kann angenommen werden, dass die gemessenen Parameter nicht durch Blutdruckveränderungen beeinflusst wurden. Bei erhöhten Sevofluran-Konzentrationen wurde geringfügig hyperventiliert, der kapnometrisch gemessene endtidale CO₂-Partialdruck sank signifikant ab. Ein Einfluss des endexpiratorischen CO₂-Partialdruckes auf den H-Reflex während der Narkose wurde bereits nachgewiesen [64]. Der H-Reflex wird nach den vorliegenden Ergebnissen bei Hypoventilation wesentlich mehr unterdrückt als bei Hyperventilation. Daher ist davon auszugehen, dass die Effekte von Sevofluran auf den H-Reflex eher unterschätzt wurden.

Im ersten Teil der Arbeit konnte die Konzentrations-Wirkungs-Kurve von Sevofluran auf die H-Reflex-Amplitude ermittelt werden. Die hohen Bestimmtheitsmaße (r^2 -Werte) implizieren, dass die Konzentrations-Wirkungs-Kurve mittels des hier angewandten E_{\max} -Modells gut dargestellt wurde. Die erste Hypothese konnte somit bestätigt werden.

Hypothese 1: Sevofluran unterdrückt die H-Reflex Amplitude konzentrationsabhängig

Für die beiden EEG-Parameter BIS und SEF_{95} konnten ebenfalls Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen ermittelt werden. Die Bestimmtheitsmaße r^2 fallen allerdings niedriger aus als für die H-Reflex-Amplitude. Die Parameter für die Konzentrations-Wirkungs-Kurve wurden in der Tabelle 2 dargestellt. Der EC_{50} -Wert sowie die Äquilibrationskonstante k_{e0} sind bei der H-Reflex-Amplitude signifikant niedriger als für die SEF_{95} ($p < 0,001$). Dies deutet daraufhin, dass die H-Reflex-Amplitude bereits bei niedrigeren Sevofluran-Konzentrationen unterdrückt wird als die spektrale Eckfrequenz. In einer Arbeit an freiwilligen Probanden zeigten Kammer et al., dass die spinalen Parameter, wie der H-Reflex, bereits bei subanästhetischen Konzentrationen von Sevofluran deutlich unterdrückt werden. Die SEF_{95} wurde durch diese Konzentrationen kaum verändert [65]. Die kleinere Äquilibrationskonstante k_{e0} (d.h. damit längere Äquilibrations-Halbwertszeit $t_{1/2}k_{e0} = \ln 2/k_{e0}$) führt dazu, dass der Aufbau einer entsprechenden Effekt-Konzentration des Narkosemedikamentes im Rückenmark länger dauert als im Großhirn. Zwischen H-Reflex-Amplitude und BIS konnten hingegen keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der halbmaximalen Effektkonzentrationen oder der k_{e0} -Werte ermittelt werden. Der die sigmoidale Kurve beschreibende Steigungsparameter λ ist signifikant höher bei dem spinalen als bei den beiden kortikal abgeleiteten Parametern ($p < 0,001$, jeweils Wilcoxon-Test für paarige Stichproben). Somit unterliegt die H-Reflex-Amplitude einem steileren Abfall bei ansteigender Sevofluran-Konzentration im Bereich des halbmaximalen Effektes.

Der in dieser Arbeit ermittelte EC_{50} -Wert für die SEF_{95} unterscheidet sich von dem in der Literatur angegebenen Wert. In einer früheren Arbeit von Rehberg et al. wird ein EC_{50} -Wert von 1,18 Vol.% angegeben [56]. Dieser Wert liegt deutlich näher am hier ermittelten EC_{50} -Wert für den BIS (1,3 Vol.%). In der Publikation der Arbeitsgruppe um Olofson und Dahan ist ein EC_{50} -Wert von 1,14 Vol.% für den BIS für Sevofluran beschrieben worden [66]. Während in dieser Arbeit die Konzentrations-Wirkungs-

Beziehungen nur während der Narkoseeinleitungsphase untersucht wurden, sind sie in den zitierten Arbeiten über einen Zeitraum ermittelt worden, in dem die Narkose mehrfach vertieft und abgeflacht wurde. In der vorliegenden Arbeit wurde jeweils nur einmal die Narkose vertieft und danach auf ein „steady-state“-Niveau abgeflacht. Die Ergebnisse dieser Arbeit spiegeln somit die Effekte in einem kleineren Untersuchungsbereich wider. Ein weiteres Problem stellt die Beurteilung im unteren Konzentrationsbereich dar, da sich eine Maskeneinleitung mit langsam ansteigender Konzentration des Narkosegases bei Patienten schwer durchführen lässt. Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten daher versuchsbedingt erklärt werden.

Beim weiteren Vergleich der Konzentrations-Wirkungs-Ermittlung fiel auf, dass sich der Steigungsparameter λ für die beiden zerebralen Parameter nicht unterscheidet ($\lambda = 1,3$ für BIS und $\lambda = 1,2$ für SEF₉₅), während der spinale Parameter H-Reflex-Amplitude einer viel steileren ($\lambda = 4,3$) Konzentrations-Wirkungskurve unterliegt.

Vergleicht man alle drei Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen fällt auf, dass sich die zerebralen von dem spinalen Parameter unterscheiden. Besonders deutlich wird dies beim Vergleich der H-Reflex-Amplitude mit der SEF₉₅. Dies stellt ein weiteres Indiz dafür dar, dass sich die Wirkmechanismen der Narkosegase auf Ebene des Großhirns von denen auf das Rückenmark unterscheiden.

Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass es sich beim bispektralen Index BIS um einen aus Anteilen des EEGs errechneten Index handelt, welcher nicht unbedingt einer sigmoidalen Konzentrations-Wirkungs-Beziehung folgen muss. Die r^2 -Werte deuten jedoch daraufhin, dass in dem hier untersuchten Konzentrationsbereich ein sigmoidales E_{\max} -Modell den Konzentration-Effekt-Zusammenhang gut darstellt. Die Berechnungsgrundlage sowie die Gesamtheit der einfließenden physiologischen Parameter für den BIS sind weiterhin unbekannt. Diese Einflüsse könnten den nicht vorhandenen Unterschied bei EC₅₀ und k_{e0} zur H-Reflex-Amplitude erklären. Damit der Anwender eines solchen Narkosetiefe-Indexes die erhobenen Daten im Kontext mit der Analysemethode interpretieren kann, ist es unverzichtbar, die Berechnungsgrundlagen offen zu legen [67].

Die minimale alveoläre Konzentration (MAC) ist diejenige alveoläre Narkosegaskonzentration, welche im "steady-state" bei 50 Prozent der untersuchten Personen eine reflektorische Bewegung nach einem vorher festgelegten Reiz, in der

Regel Hautschnitt, verhindert. Sie gilt als das Maß für die Potenz eines Narkosegases [6]. In dieser Arbeit wurde die MAC für den hier benutzten elektrischen Tetanus-Reiz ermittelt, um sie mit den ermittelten pharmakodynamischen Werten der in dieser Arbeit untersuchten elektrophysiologischen Parameter zu vergleichen. Gleichzeitig sollte die Eignung des Tetanus-Reizes als Hautschnitt-Äquivalent überprüft werden.

Mittels der von Dixon beschriebenen „up-and-down“-Methode [53,54] ließ sich die $MAC_{Tetanus}$ ermitteln. Die von Dixon beschriebene „up-and-down“-Methode hat den Vorteil, dass sich die Messpunkte um den Median der zu untersuchenden Größe sammeln. Somit ist bei einer kleineren Population die statistische Aussagekraft in diesem Bereich um 30 bis 40 Prozent höher als bei einer Standardmethode vergleichbarer Population [53,54]. Aussagen über Werte kleinerer oder größerer Perzentilen sind mittels dieser Methode ungenau.

Ändert sich die Qualität der Reaktion von einer zur nächsten Konzentration, so wird dies als „crossover“ bezeichnet. Zur zuverlässigen Bestimmung der MAC sollten sechs oder mehr „crossover“ registriert werden [68]. In dieser Arbeit wurden zwölf „crossover“ registriert. Die hier untersuchten Patientinnen wurden bei bis zu drei verschiedenen „steady-state“-Konzentrationen gemessen. Die interindividuelle Variabilität wurde daher begrenzt vernachlässigt. Es ist jedoch bei Berücksichtigung der Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und der vielen „crossover“ davon auszugehen, dass eine adäquate Bestimmung der $MAC_{Tetanus}$ vorliegt.

Mit 1,7 Vol.% liegt die $MAC_{Tetanus}$ geringfügig niedriger als die in der Literatur beschriebene $MAC_{Tetanus}$ von 1,83 Vol.% [69]. Die MAC für den Hautschnitt differieren in der Literatur zwischen 1,58 Vol.% [57], 1,71 Vol.% [70], beziehungsweise 2,05 Vol.% [71]. Ebenfalls in diesem Bereich mit 2,0 Vol.% liegt die MAC_{LMI} für die Insertion einer Larynxmaske unter "steady-state"-Bedingungen, gemessen bei Kindern [72]. Die Intubation stellt diesbezüglich einen noch stärkeren Schmerzreiz dar, für die MAC_{TI} werden 2,69 [73] beziehungsweise 2,83 [72], ebenfalls für Kinder angegeben. Es ist dabei zu berücksichtigen, dass die Wirkung von Sevofluran altersabhängig ist [74]; so sinkt die MAC mit ansteigendem Alter.

Die annähernd identischen Werte für $MAC_{Tetanus}$, $MAC_{Hautschnitt}$ und MAC_{LMI} sprechen für die Anwendbarkeit des elektrischen Tetanus-Reizes als wiederholbares Äquivalent für den Hautschnitt. Auch eine Intubation ist ausschließlich mit Sevofluran durchführbar. Sie stellt hingegen einen größeren Reiz dar, für welchen die Konzentration des Narkosegases weiter erhöht werden muss.

Beim Vergleich der halbmaximalen Effektkonzentrationen (EC_{50}) zeigt sich, dass von den hier untersuchten Parametern die H-Reflex-Amplitude (1,5 Vol.%) am nächsten im Bereich des $MAC_{Tetanus}$ (1,7 Vol.%) liegt. Dieses Phänomen könnte darauf hinweisen, dass hier funktionell zusammenhängende Effekte gemessen werden. Die EC_{50} –Werte beider EEG-Parameter liegen in jeweils weiter entfernten Bereichen. Unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang scheint die H-Reflex-Amplitude am ehesten als ein Parameter zur Beurteilung der Bewegung auf Schmerzreize in Frage zu kommen.

Zahlreiche wissenschaftliche Arbeitsgruppen sind auf der Suche nach einem idealen Monitor der „Narkosetiefe“. In den letzten Jahren sind verschiedene Methoden zur Ermittlung der „Narkosetiefe“ vorgeschlagen worden. Da Narkose jedoch nicht skalierbar ist, fällt eine graduelle Einstufung schwer. Um nun Parameter, welche vorgeben „Narkosetiefe“ messen zu können, miteinander zu vergleichen, ist es notwendig, sie mit einem „Goldstandard“ zu konfrontieren. Der Standardindikator für ein entsprechendes Niveau der „Narkosetiefe“ ist die Reaktion des Patienten auf einen spezifischen Stimulus, wie Ansprache oder Schmerzreiz [58].

In dieser Studie sollten die H-Reflex-Amplitude, die spektrale Eckfrequenz SEF_{95} , der bispektrale Index BIS, das über dem M. frontalis abgeleitete EMG und die Herzfrequenz auf ihre Fähigkeit der Vorhersage einer motorischen Abwehrreaktion auf einen Schmerzreiz untersucht und verglichen werden. Den Schmerzreiz stellte ein bereits in anderen Studien angewandter elektrisch ausgelöster Tetanus-Reiz dar [23,52]. Die „Prediction Probability“ ist ein von Smith et al. beschriebenes Maß zur Analyse und zum Vergleich von Indikatoren der „Narkosetiefe“ [58]. Vor dem Schmerzreiz wurde die Narkosegaskonzentration über mindestens 15 Minuten konstant gehalten, so dass von einem „steady-state“-Zustand ausgegangen werden konnte. Für die Berechnung des P_K -Wertes wurden die Messparameter jeweils eine Minute vor dem schmerzhaften Stimulus ausgewertet. Die Reaktion auf Schmerzreiz wurde durch das Studienteam nach dem Gesichtspunkt einer vorhandenen oder nicht vorhandenen gezielten Abwehrreaktion eingeteilt. Möglicherweise wird das Ergebnis dadurch beeinflusst, dass diese Einteilung nicht von einer unabhängigen Person erfolgte, welche über Dauer und Niveau der Narkose geblendet war. Um diese Einflüsse zu minimieren, erfolgte die Einteilung nach klar vordefinierten Kriterien.

Betrachtet man die hier ermittelten Werte auf ihre Vorhersagefähigkeit einer Bewegung auf Schmerzreiz, P_K -Werte, so stellt man fest, dass keiner der hier ermittelten Parameter eine Bewegung zuverlässig vorhersagen kann. Trotzdem kann man die ermittelten P_K -Werte in zwei unterschiedliche Gruppen einteilen. In die eine Gruppe fallen der BIS, die SEF_{95} sowie die Herzfrequenz, also die mittels EEG ermittelten Parameter und die Herzfrequenz als vegetativer Parameter. Hier betrugen die P_K -Werte 0,50 (BIS), 0,49 (SEF_{95}) und 0,47 (Herzfrequenz). Sie sind nicht signifikant von 0,5 verschieden und somit ist die Wahrscheinlichkeit einer korrekten Vorhersage rein zufällig. In die zweite Gruppe fallen die H-Reflex-Amplitude und die endtidale Sevofluran-Konzentration. Die P_K -Werte von 0,74 (H-Reflex-Amplitude) und 0,73 (Sevofluran-Konzentration) sind signifikant von 0,5 verschieden (Jackknife-Analyse und Wilcoxon-Test) und lassen somit eine Vorhersage zu. Da die im Wachzustand gemessene H-Reflex-Amplitude einer großen interindividuellen Schwankungsbreite unterliegt, wurde ergänzend untersucht, ob sich eine Normierung auf die Ausgangswerte auf den P_K -Wert auswirkt. Die Normierung ergab jedoch keinen signifikanten Unterschied.

Vergleicht man den hier ermittelten P_K -Wert für die Sevofluran-Konzentration zur Vorhersage einer Reaktion auf Schmerzreiz mit dem von Katoh et al. ermittelten P_K -Wert ($P_K = 0,902$) [11] für die Vorhersage einer motorischen Reaktion auf den Hautschnitt, so ist der in der Literatur beschriebene Wert wesentlich höher. Auch Kurita et al. ermittelten einen höheren P_K -Wert ($P_K = 0,857$) für die Sevofluran-Konzentration bei Hautschnitt [44]. Ein Grund für den niedrigen P_K -Wert in dieser Studie könnte das Studiendesign sein. Während in dieser Studie die Messpunkte aufgrund der „up-and-down“-Methode dicht um den $MAC_{Tetanus}$ gestreut liegen, wurden sie in den zitierten Studien auf die einzelnen untersuchten Konzentrationen (1,6 - 2,4 Vol.% [11] bzw. 1,6 - 2,6 Vol.% [44]) gleichverteilt. Die untersuchten Konzentrationen liegen somit weiter entfernt vom MAC-Wert, was den höheren P_K -Wert erklären könnte. Die in dieser Arbeit ermittelten Daten wurden daraufhin modellhaft neu berechnet. Ergänzt wurden die Daten der Patientinnen, bei denen sowohl eine „positive“ als auch „negative“ Reaktion auf Schmerzreiz vorhanden war. Es wurde ein Intervall von 1,2 - 2,2 Vol.% Sevofluran untersucht. Alle Narkosegaskonzentrationen, die höher waren als die niedrigste Konzentration, bei der eine Patientin keine Reaktion zeigte, wurden ebenfalls als „negative“ Reaktion gewertet. Alle Konzentrationen, die niedriger waren als die höchste Konzentration, bei der sich eine Patientin bewegte, wurden als eine „positive“ Reaktion

gewertet. Der P_K -Wert für die Sevofluran-Konzentration dieses Modells betrug $0,91 \pm 0,04$ (\pm SD), also einem in der Literatur beinahe identisch beschriebenen Wert. Dies zeigt, dass die Streuung der untersuchten Konzentrationen im gemessenen Konzentrationsbereich einen großen Einfluss auf die P_K -Werte hat und unbedingt beim Vergleich von unterschiedlichen Studien berücksichtigt werden muss. Die hier angewandte „up-and-down“-Methode stellt dabei die strengsten Anforderungen an das zu untersuchende System. Die Konzentrationen sammeln sich um den Bereich, in dem von vornherein keine Aussage über eine Reaktion getroffen werden kann, den MAC-Wert. Eine Standardisierung der Untersuchung der „Prediction Probability“ durch die „up-and-down“-Methode wäre für Vergleiche zwischen verschiedenen Studien sinnvoll. Trotz des unterschiedlichen Messprotokolls zeigten auch Katoh et al. anhand der P_K -Wertberechnung, dass der BIS und die SEF_{95} nicht zur Vorhersage einer motorischen Reaktion auf Hautschnitt geeignet sind $P_K = 0,656$ (BIS) und $P_K = 0,571$ (SEF_{95}) [11]. Auch Kurita et al. kamen zu diesem Ergebnis, $P_K = 0,537$ (BIS) [44]. Beide Arbeitsgruppen benutzten einen identischen BIS-Monitor (Version 3.2). Die Arbeitsgruppe um Kurita untersuchte vergleichend zum BIS die Vorhersagefähigkeit einer motorischen Reaktion mittels eines Indexes der akustisch evozierten Potentiale (AEP-Index). Für den AEP-Index konnten sie einen P_K -Wert von 0,910 angeben. Es wurde kein signifikanter Unterschied gegenüber AEP-Index und der Sevofluran-Konzentration festgestellt [44]. Die Autoren kamen zu der Erkenntnis, dass subkortikale Einflüsse auf den AEP-Index die bessere Vorhersagefähigkeit bedingen. Weitere Studien untersuchten vergleichend Indizes der AEP mit dem BIS und der SEF_{95} auf ihre Vorhersagefähigkeit einer Reaktion auf Schmerzreiz, hier Insertion einer Larynxmaske mit dem intravenösen Anästhetikum Propofol. Doi et al. benutzten einen zu dieser Studie identischen BIS-Monitor (Version 3.1) und ermittelten einen P_K -Wert von 0,547 (BIS) und 0,549 (SEF_{95}), während der AEP-Index einen wesentlich höheren P_K -Wert lieferte 0,872 (AEP-Index) [45]. Auch hier erklärten sich die Autoren den Unterschied durch Einflüsse subkortikaler Strukturen auf den AEP-Index. In Untersuchungen von Struys et al. ist kein signifikanter Unterschied zwischen dem A-Line-ARX-Index (AAI), einem AEP-Signal verarbeitenden Index und einer neueren BIS-Version (A2000 BIS®-Monitor, Version 3.4) unter Propofol-Narkosen festgestellt worden [75]. In dieser Arbeit nahm der P_K -Wert des BIS allerdings einen wesentlich höheren Wert an ($P_K = 0,87$). Beide Studien kamen trotz erheblich unterschiedlicher Ergebnisse

ebenfalls zu der Erkenntnis, dass mittels EEG-Analyse eine Reaktion auf Schmerzreize nicht vorhergesagt werden kann.

In der Literatur sind allerdings auch konträre Ergebnisse beschrieben. Dutton et al. zeigten für die SEF₉₅, dass unterschiedliche Stimuli Verschiebungen der logistischen Regressions-Kurven bei Isofluran/Opiat-Narkosen aufweisen [41]. Vernon et al. beschrieben eine bessere Vorhersagefähigkeit der Bewegung auf Hautschnitt durch den BIS, als für die Konzentrationen von Propofol und Isofluran jeweils in Kombination mit einem Opiat [46].

Die spontane frontale Elektromyographie (frontales EMG) wurde ebenfalls bereits angewandt um die „Narkosetiefe“ zu untersuchen. Yli-Hankala et al. beschrieben bei Isofluran-Lachgas-Narkosen Veränderungen des EMG bevor Bewegungen in der Aufwachphase der Narkose auftraten und schlossen auf eine Anwendbarkeit zur Beurteilung einer inadäquaten Anästhesie [76]. Hierfür spielt die motorische Innervation der frontalen Gesichtsmuskulatur durch aufsteigende Impulse aus dem Hirnstamm mit Verbindungen zur Formatio reticularis eine wichtige Rolle [31]. Das EMG eignete sich daher auch bereits zur Beurteilung des Verlustes und der Wiedererlangung des Bewusstseins, konnte allerdings keine weiteren Aussagen zur Beurteilung der „Narkosetiefe“ nach Bewusstseinsverlust treffen [31]. Eine weitere Arbeit konnte allerdings keinen wesentlichen Vorteil einer EMG-kontrollierten Narkose nachweisen [40]. In dieser Arbeit zeigte sich ebenfalls, dass das frontale EMG in tieferen Narkosestadien, wie bei Narkosegaskonzentrationen um die MAC_{Tetanus}, vollkommen unterdrückt ist. Somit sind Aussagen über die Wahrscheinlichkeit einer Bewegung auf Schmerzreiz nicht möglich. Das spricht gegen eine Anwendung der Elektromyographie zur Messung der Ausschaltung motorischer Bewegungen auf einen Schmerzreiz.

Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Ergebnisse zeigen, dass die H-Reflex-Amplitude nicht über eine bessere Vorhersagefähigkeit einer motorischen Reaktion auf Schmerzreiz verfügt, wie die Konzentration des Narkosegases. Die Vorhersagefähigkeit ist jedoch signifikant höher, als die der kortikal abgeleiteten Parameter. Die in dieser Studie ermittelten P_K-Werte für die H-Reflex-Amplitude und die Sevofluran-Konzentration fallen jedoch aufgrund der dicht um die MAC gestreuten untersuchten Konzentrationen gegenüber den in der Literatur beschriebenen P_K-Werten deutlich niedriger aus. Wie oben dargelegt, sollte bei der Untersuchung eines breiten Konzentrationsbereichs die H-Reflex-Amplitude über eine ähnliche Vorhersagefähigkeit

verfügen, wie die der akustisch evozierten Potentiale. Die aufgestellte zweite Hypothese konnte somit bestätigt werden.

Hypothese 2: Die H-Reflex-Amplitude verfügt über eine bessere Vorhersagefähigkeit einer motorischen Reaktion auf Schmerzreiz als die kortikal abgeleiteten Parameter BIS und SEF₉₅.

Wie oben beschrieben, bezeichneten Thornton et al. die „Narkosetiefe“ als eine Balance der Unterdrückung und Aktivierung [48]. Ein Parameter, welcher vorgibt, „Narkosetiefe“ messen zu können, sollte dieses Gleichgewicht wiedergeben. Ändert sich das Maß der Unterdrückung oder der Aktivierung, zeigt der Parameter dies ebenfalls durch eine Änderung an.

Um zu untersuchen, ob sich die hier ausgewählten Parameter H-Reflex-Amplitude, BIS, SEF₉₅ und Herzfrequenz auf einen Schmerzreiz verändern, wurden die Messwerte nach dem Schmerzreiz zu dem Wert vor dem Schmerzreiz mittels Friedman-Test und Post-hoc-Dunn's-Test verglichen. Die Narkosegaskonzentration wurde in diesem Zeitraum konstant gehalten. Die H-Reflex-Amplitude zeigte eine signifikante Änderung durch den Schmerzreiz. Die Post-hoc-Analyse ergab, dass diese Änderung bis drei Minuten nach dem Reiz anhielt. Es wurde kein Unterschied zwischen den Patientinnen, welche eine Reaktion zeigten und denen die keine Reaktion zeigten festgestellt. Mittels der H-Reflex-Amplitude können dementsprechend spinale Aktivierungen während Sevofluran-Narkose gemessen werden.

Die dritte Hypothese wurde somit ebenfalls bestätigt.

Hypothese 3: Im Konzentrationsbereich der Ausschaltung motorischer Reaktionen auf Schmerzreize wird die H-Reflex-Amplitude durch den Schmerzreiz verändert.

Die EEG-Parameter zeigten hingegen keine messbare Reaktion, obwohl bei einzelnen Patientinnen der Tetanus-Reiz mit folgender motorischer Antwort eine starke Anhebung der EEG-Parameter bewirkte. Wie hier für die H-Reflex-Amplitude, wurde in einer anderen Arbeit eine Veränderung der Balance zwischen Unterdrückung und Aktivierung durch operative Stimulation auch bereits für das EEG festgestellt [77]. Es existieren auch Arbeiten, die konform mit den hier ermittelten Ergebnissen gehen. So in einer Arbeit über den Einfluss von elektrischen Tetanusreizen auf den systolischen Blutdruck,

die Pupillen-Reflex-Amplitude, den BIS und die SEF₉₅ während Narkose mit Propofol [42]. Der Tetanusreiz veränderte nur den systolischen Blutdruck und die Pupillen-Reflex-Amplituden. Bispektraler Index und SEF₉₅ zeigten - wie in dieser Arbeit - keine Veränderung auf den schmerzhaften elektrischen Stimulus. Anscheinend sind stärkere Reize notwendig wie Intubation [78] oder Operation [79], bei denen Veränderungen im EEG registriert wurden. Es zeigt sich also, dass moderate Schmerzreize zu Aktivierungen auf spinaler Ebene führen, jedoch keine EEG-Veränderungen verursachen. Stärkere Schmerzreize hingegen lösen eine Aktivierung des gesamten zentralen Nervensystems aus.

Antognini und Carstens beschreiben in einer neueren Arbeit ein Modell, welches die Rolle des Rückenmarkes bei der Unterdrückung von kortikalen Weckreaktionen durch Isofluran beschreibt [80]. Durch eine adäquate Narkosegaskonzentration werden die aufsteigenden nozizeptiven Erregungen bereits auf der Ebene des Rückenmarkes geblockt, während sinkende spinale Narkosegaskonzentrationen zunehmend eine Aktivierung der thalamokortikalen Bahnen zulassen. Diese Aktivierungen führen zur Erhöhung der Sensitivität des Großhirns für weitere aufsteigende Impulse. Dies könnte erklären, warum elektrisch ausgelöste Schmerzreize zu spinalen Aktivierungen führen, diese jedoch auf kortikaler Ebene nicht erkennbar werden. Mehrfache Reizung der Schmerzrezeptoren, zum Beispiel durch Intubation oder Operation, führt hingegen zu einer Aktivierung der zerebralen Strukturen mit registrierbarem Korrelat im EEG. Konform mit diesen Erkenntnissen zeigte sich auch die Aktivierung von Zentren im Hirnstamm, hier durch die Herzfrequenz und das frontale EMG repräsentiert, bei Patientinnen, welche sich auf den Reiz bewegten. Anscheinend sind hier die subkortikalen Zentren bereits nicht mehr unterdrückt, so dass die Reize eine Aktivierung bewirken. Interessant ist weiterhin, dass die Herzfrequenz erst später auf den Reiz reagiert. Die notwendige Verschaltung ist anscheinend von viel komplexerer Gestalt und die entsprechende Aktivierung erst verzögert registrierbar. Keine Änderung der Herzfrequenz und des EMGs deuten bei Patientinnen, welche sich nicht bewegten, auf eine durch das Narkosegas induzierte Unterdrückung rostral des Rückenmarks liegender Hirnstammgebiete hin.

Im Rahmen dieser Untersuchung wurden bei drei freiwilligen Probanden die H-Reflex-Amplituden im Wachzustand gemessen. Ein gerade noch tolerierbarer Tetanus-Reiz von 30 mA über fünf Sekunden bei 50 Hz führte zu keiner Änderung der H-Reflex-

Amplitude. Auch submaximal ausgelöste H-Reflex-Amplituden änderten sich nicht. Dies lässt vermuten, dass eine Beeinflussung der H-Reflex-Amplituden durch einen Schmerzreiz nur unter narkosebedingter Unterdrückung der Reflex-Bahnen stattfindet. Dies ist ein weiteres Indiz, dass Sevofluran über direkten oder indirekten Einfluss die spinalen Leitungsbahnen unterdrückt.

Der H-Reflex wird in dieser Arbeit als spinaler Parameter betrachtet. Es ist indes bereits erwiesen, dass dieser durch höher gelegene Strukturen beeinflusst wird. Diese Beeinflussung des Reflexbogens ist für die weitere Ergründung der die Motorik unterdrückenden Mechanismen von Narkosegasen wichtig.

Hoffmann beschrieb 1918 als erster ausführlich den H-Reflex beim Menschen. Er registrierte zwei Aktivierungen; eine mit kurzer Latenz und eine mit verspäteter Aktivierung der motorischen Einheiten des M. triceps surae nach elektrischer Reizung des N. tibialis posterior. Während die erste Antwort die direkte Aktivierung der α -Motoneurone widerspiegelt, entspricht die zweite Antwort einem monosynaptischen Reflex-Bogen [18]. Doch wie gut eignet sich dieser Reflex, um Aussagen über den Aktivitätszustand des Rückenmarkes zu treffen?

De Jong et al. studierten als erste eine Abnahme der H-Reflex-Amplitude während Halothan- und Methoxyfluran-Narkosen [21]. Sie konnten eine Korrelation zwischen dem Grad der Relaxierung und der Unterdrückung des H-Reflexes feststellen. Aus diesem Grund schlossen sie auf eine direkte oder indirekte Unterdrückung der synaptischen Übertragung im Rückenmark. Doch sie legten sich nicht eindeutig auf einen genauen Wirkmechanismus fest, da die synaptische Übertragung von supraspinalen Zentren beeinflusst werden kann. Trotz adäquater Relaxation blieb die M-Welle - wie in der hier vorliegenden Arbeit - unverändert, daher schlossen die Autoren eine direkte Beeinflussung der neuromuskulären Übertragung aus. Freund et al. schlugen den H-Reflex für die Messung der Potenz von Allgemeinanästhetika vor [22]. Soriano et al. eruierten eine reversible Unterdrückung der H-Reflex-Amplitude durch Lachgas bei Kindern und diskutierten ebenfalls eine Anwendbarkeit für das physiologische Monitoring während der Allgemeinanästhesie [59]. Zhou et al. wiesen in mehreren Arbeiten die Unterdrückung der H-Reflex-Amplitude durch Isofluran mit und ohne Lachgas nach und schlossen daraufhin, dass der Effekt von Inhalationsanästhetika auf die Erregung spinaler Motoneurone eine wichtige Rolle für die Unterdrückung von Reaktionen auf Schmerzreize spielt [23,60,64].

Doch die genaue Wirkungsweise und der genaue Wirkort der Unterdrückung bleiben weiterhin offen. Die schnelle spinale Übertragung weist auf eine monosynaptische Übertragung hin [35]. Doch scheint diese Übertragung durch Interneurone beeinflusst zu werden. So wurden präsynaptische Hemmungen der afferenten Ia-Spindelfasern festgestellt, welche auch durch supraspinale Zentren moduliert werden [35]. Ebenfalls scheint die rekurrente Hemmung der Ia-Fasern und der Motoneurone durch Renshaw-Zellen über supraspinale Effekte beeinflusst zu werden [35]. Ein weiterer Nachweis für die beeinflussende Rolle höherer integrativer Zentren scheint die Modifikation des H-Reflexes durch Änderung des mentalen Zustandes, wie gesteigerte Aufmerksamkeit, zu sein [81,82]. Interessanterweise sind auch Zusammenhänge zwischen H-Reflex-Amplitude und EEG bereits beschrieben worden. An freiwilligen Probanden zeigte van Boxtel, dass die H-Reflex-Amplitude wie auch der alpha-Index des EEGs durch Entspannung unterdrückt werden [83]. Eine Beeinflussung des H-Reflexes während des Schlafs oder durch zirkadiane Rhythmen wurde ebenfalls nachgewiesen [84,85,86,87,88,89]. Es wird daher von einer supraspinalen Unterdrückung des H-Reflexes ausgegangen. Auf der Suche nach dem Ort der Entstehung dieser supraspinalen Einflüsse wurden Patienten mit Schädigungen des ZNS untersucht. Hodes et al. untersuchten ein zwei Wochen altes Neugeborenes mit Akranie [85]. Trotz Fehlens von Pyramidenzellen, der kortikospinalen Bahnen und des Kleinhirnwurmes waren die Veränderungen des untersuchten H-Reflexes durch den Schlaf-Wach-Rhythmus vorhanden. 1966 untersuchten Shimizu et al. 25 Patienten mit als auch ohne spinalen und supraspinalen Läsionen [86]. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Orte kaudal der Pons, wahrscheinlich die zentralen Anteile der Medulla, für die Beeinflussung des H-Reflexes verantwortlich sind. Eine neuere Arbeit von Chen et al. untersuchte die Tagesrhythmik bei Ratten vor und nach Zerstörung verschiedener Bahnen im Rückenmark [89]. Die Zerstörung von auf- oder absteigenden Bahnen zeigte keine Änderung der Tagesrhythmik. Während die Zerstörung der dorsalen aufsteigenden oder der lateralen Bahnen keine Änderung der H-Reflex-Amplituden bewirkte, wurden sie durch Kontusion des Rückenmarkes oder Durchtrennung des kortikospinalen Traktes signifikant verringert. Dies alles sind Indizien, welche die Anwendung der H-Reflex-Amplitude zur ausschließlichen Beurteilung des Rückenmarkes in Frage stellen. Auch wenn der genaue Wirkmechanismus einer Beeinflussung des Reflexbogens noch nicht bekannt ist, scheint es nicht ausgeschlossen zu sein, dass die Unterdrückung der H-Reflex-Amplitude während der

Narkose durch eine supraspinale Modulation hervorgerufen wird. Die Eignung des H-Reflexes zum Monitoring der Ausschaltung von Bewegungen auf Schmerzreize ist dadurch keinesfalls ausgeschlossen, da diese ja ähnlich verschaltet sein könnte. Weitere Studien, die den H-Reflex während Narkosen bei Patienten mit spinalen Schädigungen untersuchen, könnten hier wichtige Antworten liefern.

Neben dem H-Reflex ist es durchaus interessant, weitere spinale verschaltete Parameter zu untersuchen. In Frage kommen hier zum Beispiel die F-Wellen, welche durch die antidrome Erregung der α -Motoneurone resultieren oder auch der nozizeptive Flexions-Reflex (RIII-Reflex), ein durch Schmerz ausgelöster Reflex. Bereits erfolgte Untersuchungen der F-Wellen unter Narkose sind vielversprechend, da auch sie unterdrückt werden [23,60,64,90,91,92,93,94]. Somit scheinen Anästhetika auch die Erregbarkeit der spinalen Motoneurone direkt zu unterdrücken. Willer et al. vermuten, dass die Unterdrückung des RIII-Reflexes durch thermische Schmerzreize ebenfalls auf subthalamischen Strukturen zurückzuführen sind, aber auch die spinale Übertragung eine wichtige Rolle spielt [95].

Die H-Reflex-Amplitude, gemessen am M. soleus, stellt einen Parameter für die kontinuierliche Überwachung der Unterdrückung von Reaktionen auf Schmerzreize dar. Die Unterdrückung der spinalen Verschaltung durch Narkosegase, wie Sevofluran, scheint dabei eine wichtige Rolle zu spielen. Kortikal abgeleitete Parameter des Energiespektrums beziehungsweise der Bikoherenz des Elektroenzephalogramms sind nicht für diese Überwachung geeignet. Es bleibt offen, ob ähnliche Phänomene durch andere Anästhetika, wie Propofol oder Opiate, hervorgerufen werden. Ebenfalls gilt es, weitere Parameter, welche auf der Ebene des Rückenmarkes beeinflusst werden, wie zum Beispiel die F-Wellen, zu untersuchen.

Eine direkte Aussage über den genauen Wirkmechanismus der Unterdrückung kann durch die vorliegenden Ergebnisse jedoch nicht getroffen werden. Die H-Reflex-Amplitude verfügt über dieselbe Vorhersagefähigkeit einer Bewegung auf Schmerzreiz, wie die endtidal gemessene „steady-state“-Konzentration von Sevofluran. Die Vermutung liegt nahe, dass ein Zusammenhang zwischen den Mechanismen zur Verhinderung einer Abwehrreaktion und der Unterdrückung der H-Reflex-Amplitude besteht. Sehr wahrscheinlich sind die neuronalen Schaltkreise einer Abwehrreaktion viel komplexerer Natur, als die des H-Reflexes. Um mehr Verständnis für die Mechanismen einer Unterdrückung solch grober gezielter Abwehrbewegungen durch

Anästhetika zu gewinnen, ist es notwendig, die Beeinflussung dieser komplexen sensor-motorischen Verschaltungen zu untersuchen.

Für den klinischen Alltag ist die Anwendung des H-Reflexes, zumindest unter der hier angewandten Methodik, eher unpraktisch. Die H-Reflex-Amplitude reagiert viel zu sensitiv gegenüber Veränderungen in der exakten Position der stimulierenden Elektroden. Für die weitere experimentelle Untersuchung der Komponenten zur Unterdrückung von Bewegungen durch Anästhetika ist die H-Reflex-Amplitude durchaus interessant, vor allem auch im Vergleich verschiedener Anästhetika. H-Reflex-basierende Studien, auch im Vergleich zu bisher angewandten Methoden zur Bestimmung der „Narkosetiefe“, könnten weitere Einsichten in die Mechanismen der Anästhesie liefern und behilflich an der Erarbeitung von Richtlinien zur optimalen Medikamentendosierung sein.

5 Zusammenfassung

Einleitung: Für die Messung der „Narkosetiefe“ werden vorwiegend Parameter des Elektroenzephalogramms (EEG) untersucht, welche offenbar keine Aussage zur Unterdrückung von Bewegungen auf Schmerzreize treffen können. Dies ist auch wenig verwunderlich, da Untersuchungen an Tieren die Ausschaltung einer Bewegung auf Schmerzreiz durch Anästhetika auf der spinalen Ebene erwarten lassen. Der spinale H-Reflex, ein elektrisch ausgelöster, monosynaptischer Reflex, wurde bereits zur Überwachung der Unterdrückung von Bewegungen während der Narkose vorgeschlagen. Diese Arbeit diene der vergleichenden Untersuchung der H-Reflex-Amplitude mit EEG-Parametern unter Sevofluran-Narkosen. Es wurden Konzentrations-Wirkungs-Kurven ermittelt, sowie die Eignung als Parameter zur Vorhersage von Bewegungen auf schmerzhafte Reize überprüft. Weiterhin sollte der Effekt des schmerzhaften Reizes auf die H-Reflex-Amplitude selbst aufgeklärt werden.

Methodik: Nach Zustimmung der Ethikkommission und schriftlicher Einwilligung wurden 28 Patientinnen in die Studie eingeschlossen. Sie wurden präoperativ untersucht. Nach anfänglicher Vertiefung bis zur Toleranz einer Larynxmaske, wurde die Narkose mit Hilfe der „up-and-down“-Methode auf einen Wert nahe der minimalen alveolären Konzentration (MAC) eingestellt. Nach mindestens 15 Minuten konstanter Konzentration wurde von einem „steady-state“ ausgegangen und am volaren Unterarm ein elektrisch ausgelöster Schmerzreiz (Tetanus-Reiz, 60 mA) appliziert. Für die Ermittlung der Konzentrations-Wirkungs-Kurve diene ein pharmakokinetisch-pharmakodynamisches Modell, welches auf einem sigmoidalen E_{\max} -Modell beruht. Die Eignung eine Bewegung vorherzusagen wurde anhand der „Prediction Probability“ (P_K -Wert) überprüft.

Ergebnisse: Bei 14 Patientinnen konnte der H-Reflex kontinuierlich über die gesamte Messperiode ausgelöst werden. Die Wachwerte betrugen für die H-Reflex-Amplituden 6,5 ($\pm 4,1$ SD) mV. Sevofluran unterdrückt die H-Reflex-Amplituden konzentrationsabhängig. Die Unterdrückung konnte gut durch das sigmoidale Modell dargestellt werden (Median - $r^2 = 0,96$). Die Unterdrückung der H-Reflex-Amplitude unterliegt einer signifikant steileren Konzentrations-Wirkungs-Beziehung als die der

EEG-Parameter spektrale Eckfrequenz 95 (SEF₉₅) und bispektraler Index (BIS). Die H-Reflex-Amplitude konnte Bewegungen auf einen Schmerzreiz mit einer P_K von 0,74 vorhersagen, während mittels der EEG-Parameter SEF₉₅ und BIS lediglich zufällige Aussagen bezüglich stattfindender Bewegungen getroffen werden können. Der Schmerzreiz veränderte die H-Reflex-Amplitude, das spontane frontale Elektromyogramm und die Herzfrequenz, nicht jedoch die kortikal abgeleiteten Parameter BIS und SEF₉₅.

Schlussfolgerung: Aus dieser Arbeit ergeben sich Hinweise, dass die Unterdrückung von Bewegungen auf schmerzhaft Reize und die Unterdrückung der H-Reflex-Amplitude durch Sevofluran eng verknüpft sind. Auch wenn kein kausaler Zusammenhang besteht, so würde dies die hohe Vorhersagekraft der H-Reflex-Amplituden für Bewegungen auf Schmerzreiz erklären. Der H-Reflex ist zur Überwachung der Unterdrückung von groben gezielten Bewegungen während einer Narkose geeignet. Mittels H-Reflex-Amplituden können Aktivierungen des Rückenmarkes registriert werden, welche auf kortikaler Ebene nicht sichtbar werden. Zukünftige auf dem H-Reflex basierende Studien können weitere Einsichten in die Mechanismen der Anästhesie liefern und behilflich an der Erarbeitung von Richtlinien zur optimalen Medikamentendosierung sein.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Jaeckel Gerhard und Grau Günter (2000): Die Charité: die Geschichte eines Weltzentrums der Medizin von 1710 bis zur Gegenwart 3. Aufl., Ungekürzte Ausg. Auflage , Ullstein, München, ISBN: 3-548-33235-8.
- [2] Tempe, D. K. (2001): In search of a reliable awareness monitor, *Anesth.Analg.* 92 [4], Seite 801-804.
- [3] Lehmann, A.; Thaler, E. und Boldt, J. (2001): Ist es sinnvoll, die Narkosetiefe zu messen?-Ein Versuch der Marktübersicht über die kommerziell erhältlichen Geräte zur Messung der Narkosetiefe, *Anesthesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther.* 36 [11], Seite 683-692.
- [4] Prys-Roberts, C. (1987): Anaesthesia: a practical or impractical construct?, *Br J Anaesth* 59 [11], Seite 1341-1345.
- [5] Kissin, I. (1993): General anesthetic action: an obsolete notion?, *Anesth Analg* 76 [2], Seite 215-218.
- [6] Eger, E. I.; Saidman, L. J. und Brandstater, B. (1965): Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency, *Anesthesiology* 26 [6], Seite 756-763.
- [7] Glass, P. S.; Bloom, M.; Kearse, L.; Rosow, C.; Sebel, P. und Manberg, P. (1997): Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers, *Anesthesiology* 86 [4], Seite 836-847.
- [8] Dwyer, R. C.; Rampil, I. J.; Eger, E. I. und Bennett, H. L. (1994): The electroencephalogram does not predict depth of isoflurane anesthesia, *Anesthesiology* 81 [2], Seite 403-409.
- [9] Kochs, E.; Kalkman, C. J.; Thornton, C.; Newton, D.; Bischoff, P.; Kuppe, H.; Abke, J.; Konecny, E.; Nahm, W. und Stockmanns, G. (1999): Middle latency auditory evoked responses and electroencephalographic derived variables do not predict movement to noxious stimulation during 1 minimum alveolar anesthetic concentration isoflurane/nitrous oxide anesthesia, *Anesth.Analg.* 88 [6], Seite 1412-1417.
- [10] Drummond, J. C.; Brann, C. A.; Perkins, D. E. und Wolfe, D. E. (1991): A comparison of median frequency, spectral edge frequency, a frequency band power ratio, total power, and dominance shift in the determination of depth of anesthesia, *Acta Anaesthesiol Scand* 35 [8], Seite 693-699.

-
- [11] Katoh, T.; Suzuki, A. und Ikeda, K. (1998): Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane, *Anesthesiology* 88 [3], Seite 642-650.
- [12] Urban, B. W. und Friederich, P. (1998): Anesthetic mechanisms in-vitro and in general anesthesia, *Toxicol.Lett.* 100-101, Seite 9-16.
- [13] Rampil, I. J.; Mason, P. und Singh, H. (1993): Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat, *Anesthesiology* 78 [4], Seite 707-712.
- [14] Rampil, I. J. (1994): Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats, *Anesthesiology* 80 [3], Seite 606-610.
- [15] Antognini, J. F. und Schwartz, K. (1993): Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain, *Anesthesiology* 79 [6], Seite 1244-1249.
- [16] Borges, M. und Antognini, J. F. (1994): Does the brain influence somatic responses to noxious stimuli during isoflurane anesthesia?, *Anesthesiology* 81 [6], Seite 1511-1515.
- [17] Schmidt Robert F. und Thews Gerhard (1997): *Physiologie des Menschen*, 27. Aufl. Auflage , Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, ISBN: 3-540-63030-9.
- [18] Hoffmann, P. (1918): Über die Beziehungen der Sehnenreflexe zur willkürlichen Bewegung zum Tonus., *Z Biol* 68, Seite 351-370.
- [19] Magladery JW und McDougal DB (1950): Electrophysiological studies of nerve and reflex in normal man., *Bull Johns Hopkins Hosp* 86, Seite 265-290.
- [20] Fisher, M. A. (1992): AAEM Minimonograph #13: H reflexes and F waves: physiology and clinical indications, *Muscle Nerve* 15 [11], Seite 1223-1233.
- [21] De Jong, R. H.; Hershey, W. N. und Wagman, I. H. (1967): Measurement of a spinal reflex response (H-reflex) during general anesthesia in man. Association between reflex depression and muscular relaxation, *Anesthesiology* 28 [2], Seite 382-389.
- [22] Freund, F. G.; Martin, W. E. und Hornbein, T. F. (1969): The H-reflex as a measure of anesthetic potency in man, *Anesthesiology* 30 [6], Seite 642-647.
- [23] Zhou, H. H.; Jin, T. T.; Qin, B. und Turndorf, H. (1998): Suppression of spinal cord motoneuron excitability correlates with surgical immobility during isoflurane anesthesia, *Anesthesiology* 88 [4], Seite 955-961.
- [24] Gibbs, FA.; Gibbs, EL. und Lennox, WG (1937): Effect on the electroencephalogram of certain drugs which influence nervous activity., *Arch Intern Med* 60, Seite 154-166.

-
- [25] Rampil, I. J.; Holzer, J. A.; Quest, D. O.; Rosenbaum, S. H. und Correll, J. W. (1983): Prognostic value of computerized EEG analysis during carotid endarterectomy, *Anesth.Analg.* 62 [2], Seite 186-192.
- [26] Stanski, D. R.; Hudson, R. J.; Homer, T. D.; Saidman, L. J. und Meathe, E. (1984): Pharmacodynamic modeling of thiopental anesthesia, *J.Pharmacokinet.Biopharm.* 12 [2], Seite 223-240.
- [27] Scott, J. C.; Cooke, J. E. und Stanski, D. R. (1991): Electroencephalographic quantitation of opioid effect: comparative pharmacodynamics of fentanyl and sufentanil, *Anesthesiology* 74 [1], Seite 34-42.
- [28] Schwender, D.; Dauberer, M.; Mulzer, S.; Klasing, S.; Finsterer, U. und Peter, K. (1996): Spectral edge frequency of the electroencephalogram to monitor "depth" of anaesthesia with isoflurane or propofol, *Br J Anaesth* 77 [2], Seite 179-184.
- [29] Dauberer, M. und Schwender, D. (2001): [Depth of anesthesia, awareness and EEG], *Anaesthesist* 50 [4], Seite 231-241.
- [30] Frank, T.; Thieme, V. und Olthoff, D. (2000): [Clonidine within the scope of balanced inhalation anesthesia with sevoflurane--effects on pEEG parameters], *Anaesthesiol.Reanim.* 25 [2], Seite 32-36.
- [31] Struys, M.; Versichelen, L.; Mortier, E.; Ryckaert, D.; De Mey, J. C.; De Deyne, C. und Rolly, G. (1998): Comparison of spontaneous frontal EMG, EEG power spectrum and bispectral index to monitor propofol drug effect and emergence, *Acta Anaesthesiol.Scand.* 42 [6], Seite 628-636.
- [32] Rampil, I. J. (1998): A primer for EEG signal processing in anesthesia, *Anesthesiology* 89 [4], Seite 980-1002.
- [33] Bruhn, J.; Ropcke, H.; Rehberg, B.; Bouillon, T. und Hoeft, A. (2000): Electroencephalogram approximate entropy correctly classifies the occurrence of burst suppression pattern as increasing anesthetic drug effect, *Anesthesiology* 93 [4], Seite 981-985.
- [34] Johansen, J. W. und Sebel, P. S. (2000): Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring, *Anesthesiology* 93 [5], Seite 1336-1344.
- [35] Schieppati, M. (1987): The Hoffmann reflex: a means of assessing spinal reflex excitability and its descending control in man, *Prog.Neurobiol.* 28 [4], Seite 345-376.

-
- [36] Sleight, J. W. und Donovan, J. (1999): Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia, *Br J Anaesth* 82 [5], Seite 666-671.
- [37] Guerit, J. M. (1998): Neuromonitoring in the operating room: why, when, and how to monitor?, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 106 [1], Seite 1-21.
- [38] Harmel, M. H.; Klein, F. F. und Davis, D. A. (1978): The EEMG--a practical index of cortical activity and muscular relaxation, *Acta Anaesthesiol.Scand.Suppl* 70, Seite 97-102.
- [39] Fink BR (1961): Elektromyography in anaesthesia., *Br J Anaesth* 33, Seite 555-559.
- [40] Chang, T.; Dworsky, W. A. und White, P. F. (1988): Continuous electromyography for monitoring depth of anesthesia, *Anesth.Analg.* 67 [6], Seite 521-525.
- [41] Dutton, R. C.; Smith, W. D. und Smith, N. T. (1996): EEG Predicts movement response to surgical stimuli during general anesthesia with combinations of isoflurane, 70% N₂O, and fentanyl, *J.Clin.Monit.* 12 [2], Seite 127-139.
- [42] Leslie, K.; Sessler, D. I.; Smith, W. D.; Larson, M. D.; Ozaki, M.; Blanchard, D. und Crankshaw, D. P. (1996): Prediction of movement during propofol/nitrous oxide anesthesia. Performance of concentration, electroencephalographic, pupillary, and hemodynamic indicators, *Anesthesiology* 84 [1], Seite 52-63.
- [43] Schraag, S.; Mohl, U.; Bothner, U. und Georgieff, M. (1998): Clinical utility of EEG parameters to predict loss of consciousness and response to skin incision during total intravenous anaesthesia, *Anaesthesia* 53 [4], Seite 320-325.
- [44] Kurita, T.; Doi, M.; Katoh, T.; Sano, H.; Sato, S.; Mantzaridis, H. und Kenny, G. N. (2001): Auditory evoked potential index predicts the depth of sedation and movement in response to skin incision during sevoflurane anesthesia, *Anesthesiology* 95 [2], Seite 364-370.
- [45] Doi, M.; Gajraj, R. J.; Mantzaridis, H. und Kenny, G. N. (1999): Prediction of movement at laryngeal mask airway insertion: comparison of auditory evoked potential index, bispectral index, spectral edge frequency and median frequency, *Br.J.Anaesth.* 82 [2], Seite 203-207.
- [46] Vernon, J. M.; Lang, E.; Sebel, P. S. und Manberg, P. (1995): Prediction of movement using bispectral electroencephalographic analysis during propofol/alfentanil or isoflurane/alfentanil anesthesia, *Anesth Analg* 80 [4], Seite 780-785.

-
- [47] Huang, L.; Yu, P.; Ju, F. und Cheng, J. (2003): Prediction of response to incision using the mutual information of electroencephalograms during anaesthesia, *Med.Eng Phys.* 25 [4], Seite 321-327.
- [48] Thornton, C.; Konieczko, K.; Jones, J. G.; Jordan, C.; Dore, C. J. und Heneghan, C. P. (1988): Effect of surgical stimulation on the auditory evoked response, *Br.J.Anaesth.* 60 [4], Seite 372-378.
- [49] Conzen P und Hobbhahn J. (2001): Inhalationsanästhetikum - Sevofluran Kompendium, Neuauf. Auflage , Wiss. Verl.-Abt. Abbott GmbH, Wiesbaden, ISBN: 3-926035-58-7.
- [50] Yasuda, N.; Targ, A. G. und Eger, E. I. (1989): Solubility of I-653, sevoflurane, isoflurane, and halothane in human tissues, *Anesth.Analg.* 69 [3], Seite 370-373.
- [51] Kikura, M. und Ikeda, K. (1993): Comparison of effects of sevoflurane/nitrous oxide and enflurane/nitrous oxide on myocardial contractility in humans. Load-independent and noninvasive assessment with transesophageal echocardiography, *Anesthesiology* 79 [2], Seite 235-243.
- [52] Zbinden, A. M.; Maggiorini, M.; Petersen-Felix, S.; Lauber, R.; Thomson, D. A. und Minder, C. E. (1994): Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isoflurane/oxygen anesthesia. I. Motor reactions, *Anesthesiology* 80 [2], Seite 253-260.
- [53] Dixon, W. J. (1980): Efficient analysis of experimental observations, *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 20, Seite 441-462.
- [54] Dixon, W. J. und Massey F.J. (1983): Introduction to statistical analysis, 4. Aufl. Auflage , McGraw-Hill, New York (u.a.).
- [55] Sheiner, L. B.; Stanski, D. R.; Vozeh, S.; Miller, R. D. und Ham, J. (1979): Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to d-tubocurarine, *Clin.Pharmacol.Ther.* 25 [3], Seite 358-371.
- [56] Rehberg, B.; Bouillon, T.; Zinserling, J. und Hoeft, A. (1999): Comparative pharmacodynamic modeling of the electroencephalography-slowng effect of isoflurane, sevoflurane, and desflurane, *Anesthesiology* 91 [2], Seite 397-405.
- [57] Kimura, T.; Watanabe, S.; Asakura, N.; Inomata, S.; Okada, M. und Taguchi, M. (1994): Determination of end-tidal sevoflurane concentration for tracheal intubation and minimum alveolar anesthetic concentration in adults, *Anesth.Analg.* 79 [2], Seite 378-381.
- [58] Smith, W. D.; Dutton, R. C. und Smith, N. T. (1996): Measuring the performance of anesthetic depth indicators, *Anesthesiology* 84 [1], Seite 38-51.

-
- [59] Soriano, S. G.; Logigian, E. L.; Scott, R. M.; Prahl, P. A. und Madsen, J. R. (1995): Nitrous oxide depresses the H-reflex in children with cerebral palsy, *Anesth Analg* 80 [2], Seite 239-241.
- [60] Zhou, H. H.; Mehta, M. und Leis, A. A. (1997): Spinal cord motoneuron excitability during isoflurane and nitrous oxide anesthesia, *Anesthesiology* 86 [2], Seite 302-307.
- [61] Kerz, T.; Hennes, H. J.; Feve, A.; Decq, P.; Filipetti, P. und Duvaldestin, P. (2001): Effects of propofol on H-reflex in humans, *Anesthesiology* 94 [1], Seite 32-37.
- [62] Hugon M (1973): Methodology of the Hoffmann Reflex in Man, *New Developments in Elektromyography and clinical Neurophysiology* 3, Seite 277-293.
- [63] Mayer RF und Mosser RS (1973): Maturation of Human Reflexes, *New Developments in Elektromyography and clinical Neurophysiology* 3, Seite 294-307.
- [64] Zhou, H. H. und Turndorf, H. (1998): Hyper- and hypoventilation affects spinal motor neuron excitability during isoflurane anesthesia, *Anesth Analg* 87 [2], Seite 407-410.
- [65] Kammer, T.; Rehberg, B.; Menne, D.; Wartenberg, H. C.; Wenningmann, I. und Urban, B. W. (2002): Propofol and sevoflurane in subanesthetic concentrations act preferentially on the spinal cord: evidence from multimodal electrophysiological assessment, *Anesthesiology* 97 [6], Seite 1416-1425.
- [66] Olofsen, E. und Dahan, A. (1999): The dynamic relationship between end-tidal sevoflurane and isoflurane concentrations and bispectral index and spectral edge frequency of the electroencephalogram, *Anesthesiology* 90 [5], Seite 1345-1353.
- [67] Kochs, E. und Schneider, G. (2001): Kann Narkosetiefe gemessen werden?, *Anesthesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther.* 36 [11], Seite 661-663.
- [68] Paul, M. und Fisher, D. M. (2001): Are estimates of MAC reliable?, *Anesthesiology* 95 [6], Seite 1362-1370.
- [69] Katoh, T. und Ikeda, K. (1997): The effect of clonidine on sevoflurane requirements for anaesthesia and hypnosis, *Anaesthesia* 52 [4], Seite 377-381.
- [70] Katoh, T. und Ikeda, K. (1987): The minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in humans, *Anesthesiology* 66 [3], Seite 301-303.
- [71] Scheller, M. S.; Saidman, L. J. und Partridge, B. L. (1988): MAC of sevoflurane in humans and the New Zealand white rabbit, *Can J Anaesth* 35 [2], Seite 153-156.
- [72] Taguchi, M.; Watanabe, S.; Asakura, N. und Inomata, S. (1994): End-tidal sevoflurane concentrations for laryngeal mask airway insertion and for tracheal intubation in children, *Anesthesiology* 81 [3], Seite 628-631.

-
- [73] Inomata, S.; Watanabe, S.; Taguchi, M. und Okada, M. (1994): End-tidal sevoflurane concentration for tracheal intubation and minimum alveolar concentration in pediatric patients, *Anesthesiology* 80 [1], Seite 93-96.
- [74] Katoh, T.; Suguro, Y.; Ikeda, T.; Kazama, T. und Ikeda, K. (1993): Influence of age on awakening concentrations of sevoflurane and isoflurane, *Anesth.Analg.* 76 [2], Seite 348-352.
- [75] Struys, M. M.; Jensen, E. W.; Smith, W.; Smith, N. T.; Rampil, I.; Dumortier, F. J.; Mestach, C. und Mortier, E. P. (2002): Performance of the ARX-derived auditory evoked potential index as an indicator of anesthetic depth: a comparison with bispectral index and hemodynamic measures during propofol administration, *Anesthesiology* 96 [4], Seite 803-816.
- [76] Yli-Hankala, A.; Edmonds, H. L., Jr.; Heine, M. F.; Strickland, T., Jr. und Tsueda, K. (1994): Auditory steady-state response, upper facial EMG, EEG and heart rate as predictors of movement during isoflurane-nitrous oxide anaesthesia, *Br.J.Anaesth.* 73 [2], Seite 174-179.
- [77] Ropcke, H.; Rehberg, B.; Koenen-Bergmann, M.; Bouillon, T.; Bruhn, J. und Hoeft, A. (2001): Surgical stimulation shifts EEG concentration-response relationship of desflurane, *Anesthesiology* 94 [3], Seite 390-399.
- [78] Menigaux, C.; Guignard, B.; Adam, F.; Sessler, D. I.; Joly, V. und Chauvin, M. (2002): Esmolol prevents movement and attenuates the BIS response to orotracheal intubation, *Br.J.Anaesth.* 89 [6], Seite 857-862.
- [79] Kochs, E.; Bischoff, P.; Pichlmeier, U. und Schulte, am Esch (1994): Surgical stimulation induces changes in brain electrical activity during isoflurane/nitrous oxide anesthesia. A topographic electroencephalographic analysis, *Anesthesiology* 80 [5], Seite 1026-1034.
- [80] Antognini, J. F. und Carstens, E. (2002): In vivo characterization of clinical anaesthesia and its components, *Br.J.Anaesth.* 89 [1], Seite 156-166.
- [81] Bathien, N. (1971): [Human spinal reflexes and attention levels], *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 30 [1], Seite 32-37.
- [82] Bathien, N. und Hugelin, A. (1969): [Monosynaptic and polysynaptic reflexes in man during attention], *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 26 [6], Seite 604-612.
- [83] van Boxtel, A. (1976): The relation between monosynaptic spinal reflex amplitudes and some EEG alpha activity parameters, *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 40 [3], Seite 297-305.

-
- [84] Hodes R und Dement WC (1964): Depression of electrically induced reflexes ("H-reflexes") in man during low voltage EEG "sleep", *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 17, Seite 617-629.
- [85] Hodes R und Gribetz I (1963): Normal electrically induced reflexes ("h reflexes") in a 2-week-old infant with acrania and cerebral dysgenesis, *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 15, Seite 1033-1036.
- [86] Shimizu, A.; Yamada, Y.; Yamamoto, J.; Fujiki, A. und Kaneko, Z. (1966): Pathways of descending influence on H reflex during sleep, *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 20 [4], Seite 337-347.
- [87] Chen, X. Y. und Wolpaw, J. R. (1994): Circadian rhythm in rat H-reflex, *Brain Res.* 648 [1], Seite 167-170.
- [88] Chen, X. Y. und Wolpaw, J. R. (1995): Operantly conditioned plasticity and circadian rhythm in rat H-reflex are independent phenomena, *Neurosci.Lett.* 195 [2], Seite 109-112.
- [89] Chen, X. Y.; Chen, L.; Wolpaw, J. R. und Jakeman, L. B. (2002): Corticospinal tract transection reduces H-reflex circadian rhythm in rats, *Brain Res.* 942 [1-2], Seite 101-108.
- [90] Zhou, H. H. und Zhu, C. (2000): Comparison of isoflurane effects on motor evoked potential and F wave, *Anesthesiology* 93 [1], Seite 32-38.
- [91] Antognini, J. F.; Carstens, E. und Buzin, V. (1999): Isoflurane depresses motoneuron excitability by a direct spinal action: an F-wave study, *Anesth Analg* 88 [3], Seite 681-685.
- [92] Friedman, Y.; King, B. S. und Rampil, I. J. (1996): Nitrous oxide depresses spinal F waves in rats, *Anesthesiology* 85 [1], Seite 135-141.
- [93] Rampil, I. J. und King, B. S. (1996): Volatile anesthetics depress spinal motor neurons, *Anesthesiology* 85 [1], Seite 129-134.
- [94] King, B. S. und Rampil, I. J. (1994): Anesthetic depression of spinal motor neurons may contribute to lack of movement in response to noxious stimuli, *Anesthesiology* 81 [6], Seite 1484-1492.
- [95] Willer, J. C.; De Broucker, T. und Le Bars, D. (1989): Encoding of nociceptive thermal stimuli by diffuse noxious inhibitory controls in humans, *J Neurophysiol* 62 [5], Seite 1028-1038.

Lebenslauf

Name	Matthias Lars Grünewald
Adresse	Rigaer Str. 4 10247 Berlin
Geburtsdatum	11. November 1976
Geburtsort	Bad Saarow-Pieskow
Eltern	Dr. med. Gunther Grünewald Dipl. Wirtschaftlerin Heidrun Grünewald, geb. Radke
Schwester	Franziska Grünewald
Schul Ausbildung	1983-1991 POS-„Maxim Gorki“, Bad Saarow-Pieskow 1991-1997 Geschwister-Scholl-Gymnasium, Fürstenwalde 1994-1995 Clarion-Goldfield High School, Clarion IA, USA Juni 1997 Abitur
Zivildienst	1997-1998 Pflegedienst Humaine-Klinikum Bad Saarow / Fürstenwalde
Studium	Oktober 1998 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Humboldt-Universität zu Berlin September 2000 Ärztliche Vorprüfung September 2001 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung September 2003 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Stipendium	November 2001 Stipendiat der Studienstiftung des deutschen Volkes

Danksagung

An dieser Stelle sei es mir gestattet, allen herzlich Dank zu sagen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD. Dr. med. Benno Rehberg-Klug für die Überlassung des Themas und die sehr gute Betreuung. Seine stets unkomplizierte und freundliche Beratung sowie seine konstruktive Kritik haben wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Mein außerordentlicher Dank gilt den Patientinnen, welche freiwillig und unentgeltlich an den Untersuchungen teilgenommen haben. Ich danke allen beteiligten Ärztinnen und Ärzten, Schwestern und Pflegern der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtsmedizin sowie der Klinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin der Charité Campus Mitte für die Unterstützung dieser Arbeit. Besonderer Dank gilt Frau Katja Fügner, für die gute Zusammenarbeit bei der Aufklärung der Patientinnen und Durchführung der Narkosen.

Mein weiterer Dank gilt Dr. med. J. Baars und D. Kalisch.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, meiner Lebensgefährtin Nicole Wroblewski sowie allen Freunden und Verwandten, welche mich in den letzten Jahren der Erstellung der Dissertation unterstützten und somit den Grundstein zum Gelingen dieser Arbeit legten.

Erklärung an Eides Statt

Hiermit erkläre ich, dass die vorliegende Arbeit von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Matthias Lars Grünewald

Teilpublikationen

Poster:

1. M. Grünewald, B. Rehberg-Klug, K. Fügner, W.J. Kox
Vergleich spinaler und zerebraler Parameter nach Tetanus-Stimulation während Sevofluran-Mononarkose
Hauptstadtkongress der Anästhesiologie und Intensivtherapie 2002
Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung 2002; 2: 193-194
2. M. Grünewald, B. Rehberg, K. Fügner, W. Kox
Spinale Arousal-Phänomene unter Sevofluran-Anästhesie
Deutscher Anästhesiekongress 2002
Abstraktband DAK 2002 S.164
3. J. Baars, K. Fügner, B. Rehberg, M. Grünewald, D. Kalisch, W. Kox
Vergleich spinaler und zerebraler elektrophysiologischer Effekte von Sevofluran
Deutscher Anästhesiekongress 2002
Abstraktband DAK 2002 S.163
4. Benno Rehberg, Thomas Bouillon, Matthias Gruenewald, Katja Fuegener, Wolfgang J. Kox
Pharmacokinetic Separation of Spinal and Cerebral Effects of Sevoflurane
American Society of Anesthesiologists Meeting 2002
2002 ASA Meeting Abstracts A-296

zur Publikation eingereicht:

1. B. Rehberg, M. Gruenewald, J. Baars, K. Fuegener, B.W. Urban, W.J. Kox
Monitoring of Immobility to Noxious Stimulation during Sevoflurane Anesthesia Using the Spinal H-reflex
Anesthesiology (2004 Jan); 100(1): 44-50
2. B. Rehberg, T. Bouillon, M. Gruenewald, J. Schneider, J. Baars, B. W. Urban, W. Kox
Comparison of the Concentration-Dependent Effect of Sevoflurane on the Spinal H-Reflex and the EEG in Humans
Acta Anaesthesiologica Scandinavica [im Review-Verfahren]